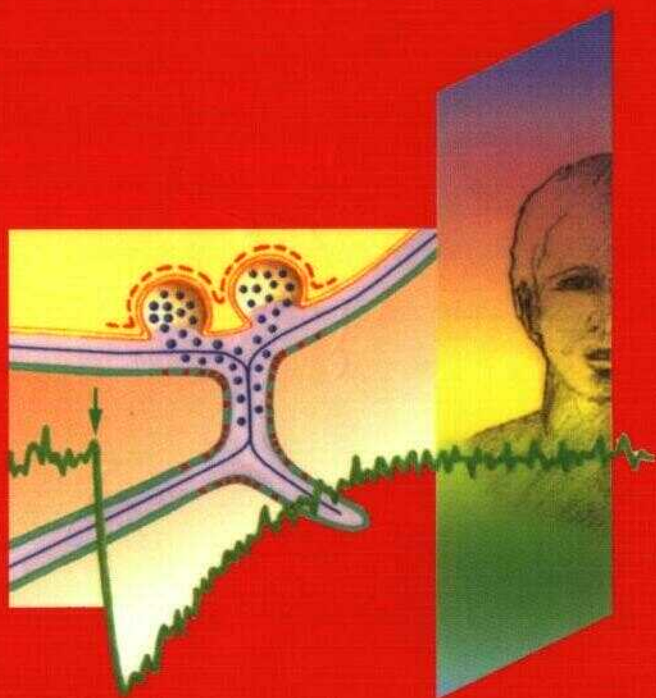
ATLAS DE POCHE DE

PHYSIOLOGIE

3e édition

S. SILBERNAGL - A. DESPOPOULOS



Médecine-Sciences
Flammarion

Cet atlas de poche, grand succès d'édition, est la réussite d'un pari pédagogique.

Concis et exhaustif, il propose en effet à la fois une analyse didactique des concepts et une synthèse hiérarchisée des fonctions psysiologiques.

Toutes les notions de physiologie sont présentées de façon pratique et claire, **la liaison systématique texte-image sur une double page permettant la compréhension immédiate de concepts souvent arides**.

Dans cette troisième édition, les auteurs ont principalement réécrit et totalement réactualisé les notions de **physiologie cellulaire, de neurophysiologie et de physiologie des glandes endocrines. Les acquis les plus récents en biologie moléculaire** ont été intégrés à tous les chapitres ; de façon systématique, les auteurs ont également traité des applications en physiopathologie, permettant ainsi d'illustrer **les rapports avec la séméiologie et la pathologie médicale**.

Toutes les illustrations sont nouvelles, et, par rapport à la précédente édition, 30 nouvelles planches supplémentaires ont été intégrées.

Un index des valeurs normales en physiologie, particulièrement utile, a été rajouté.

Ce livre est **l'outil indispensable pour préparer, réviser et réussir l'examen de physiologie**. Support de cours, il est également très utile à l'enseignant.

Il s'adresse ainsi aux étudiants en médecine, sciences, pharmacie et médecine dentaire, également à tous les médecins soucieux d'actualiser leurs connaissances en physiologie.



FM 3439-02-IX

Sommaire abrégé

Atlas de poche de physiologie

1" édition française 1985
V tirage 1986
3e tirage 1987
4° tirage 1988
5e tirage 1989
(f tirage 1990
2e édition française 1992
2' tirage 1998
3° tirage 1999
4e tirage 2000
3e édition française 2001
2e tirage 2002

Atlas de poche de physiologie

3e édition française

Stefan Silbernagl
Agamemnon Despopoulos

Édition française préfacée par
D. Laurent

Traduction de la 5e édition revue et augmentée par
Étienne SAVIN
Docteur es Sciences - Biologiste
Maître de Conférences des Universités
CHU Lariboisière - St Louis
Paris

et

Hubert KARMANN
Docteur es Sciences
Maître de Conférences
Université Louis Pasteur
Strasbourg

Médecine-Sciences
Flammarion

4, rue Casimir-Delavigne, 75006 Pans

Dans la même collection

Atlas de poche de génétique, par E. Passarge
Atlas de poche d'histologie, parW Kuhnel
Atlas de poche d'embryologie, par A Drews
Atlas de poche de biochimie, par J Koolman et **K H. Rdhm** . ›. (
Atlas de poche de physiopathologie, par S Silbernagi **et F. Lang**
Atlas de poche de pharmacologie, par H Lüllmann, K. **Mohr** et **A. Ziegler** ,
Atlas de poche de mitrobiologie, par T Hart et P Shears
Atlas de poche de m\iologie, parG Midgley,Y **Clayton et R.J. Hay**
Atlas de poche d'hématologie, par H Themi
Atlas en couleurs de pathologie infectieuse, par N.J **Beeching et RJ.** Nye
Atlas de poche d'anatomie
- tome 1 Appareil locomoteur, par W Platzer
- tome 2 Viscères, par H Fritsch, W Kuhnel et H. Leonhardt
- tome t Système nerveux et organes des sens, par M Frotscher et W. Kanle

Atlas de poche d'anatomie en coupes sériées TDM-IRM, par **T.B.** Moller et E. Reif
Atlas de poche de cardiologie, par A Timmis et S Brecker
Atlas de poche des méthodes d'analyse, par G Schwedt
Atlas de poche des maladies sexuellement transmissibles, par A. Wisdom et D.A. Hawkins

Stefan Silbernagi, professeur, directeur de l'Institut de Physiologie de l'Université de Wiirzburg, Allemagne.

Agamemnon Despopoulos, professeur, Institut de Physiologie de l'Université de New Mexico, Albuquerque - USA, conseiller scientifique de la société CIBA-GEIGY, Baie.

Illustrations : Atelier Gay et Rothenburger, Sternenfels, Allemagne.

Cet ouvrage est paru en langue allemande sous te titre -
Taschenatlas der Physiologie
et en langue anglaise sous le titre :
Color Atlas of Physiology

Pour recevoir le catalogue Flammarion Médecine-Sciences,
il suffit d'envoyer vos nom et adresse à
Ftammarion Médecine-Sciences
4, rue Casimir-Delavigne
75006 PARIS

ISBN 225713439-7

Pnnted in France

Préface de la cinquième édition

Depuis les dernières éditions, les connaissances en physiologie se sont largement développées et approfondies dans un bon nombre de ses domaines L'avance rapide, en particulier dans le domaine du génome humain et de la connaissance des produits de ses gènes, a apporté une compréhension toute nouvelle de la fonction et de la communication de la cellule II devint donc nécessaire de remanier et, en partie, d'élargir notablement le chapitre «Principes de base et physiologie cellulaire» et les parties concernant la neurotransmission, tout comme celles réservées aux mécanismes de la transmission intracellulaire des signaux, de la défense immunitaire et de la réception des stimuh sensoriels Pour permettre une orientation plus rapide, l'appendice a été complété par une liste des normes physiologiques usuelles et par un regroupement des formules importantes en physiologie. L'incontournable index termmologique sert, maintenant, également d'index des abréviations utilisées dans le texte

Ce qui a dû être réduit et, en partie, imprimé en petits caractères concerne les remarques pathophysiologiques qui sont révélatrices de la connaissance des dysfonctionnements observés chez les patients D'ailleurs, pour les raisons déjà évoquées ci-dessus, le savoir dans ce domaine s'est considérablement développé Nous en avons tenu compte en adjoignant récemment a notre Atlas de Physiologie, largement éprouvé, un «Atlas de Poche de Physiopathologie» (S Silbernagi, F Lang, Thieme Verlag)

Une fois encore, je suis très reconnaissant pour les suggestions précieuses de lecteurs attentifs (incluant notre fils Jacob), ainsi que pour les critiques bien à propos de mes collègues, en particulier le Prof Dr H Antoni, Freiburg, le Prof C v Campenhausen, Mainz, le Prof Dr W Moll, Regensburg, le Prof K -H Plattig, Erlangen et le Dr Ch Walther, Marburg, comme pour celles de mes collègues et collaborateurs à l'Institut de Wurzburg Pour le remaniement de presque toutes les figures et la réalisation graphique des nombreuses nouvelles planches colorées. J'ai eu le plaisir particulier de pouvoir disposer, une fois encore, de la collaboration émmente et éprouvée de Monsieur Rudiger Gay et de Madame Astned Rothenburger Leur profond engagement et leur professionnalisme exceptionnel ont contribué de façon déterminante a la réalisation de cette nouvelle édition Je leur dois un cordial remerciement Je voudrais aussi remercier, chez l'Éditeur, Madame Marianne Mauch pour sa très haute compétence et son enthousiasme dans son rôle de rédactrice. Monsieur le Dr Jurgen Lüthje pour son assistance prévenante, et Madame Eisbeth Elwmg pour son travail précieux lors de la réalisation Je tiens aussi à remercier Madame Kathanna Volker pour son aide toujours prévenante et minutieuse dans l'élaboration de l'index

J'espère que cet Atlas sera utile, permettant à l'étudiant de comprendre les connexions de la physiologie, et offrant au médecin praticien et au scientifique un rappel des connaissances déjà acquises et des connaissances nouvelles

Wiirtzburg, septembre 2000
Stefan Silbernagi



Préface de la première édition

Nous nous proposons dans cet ouvrage de faire une description claire des données physiologiques, donc essentiellement fonctionnelles, en nous appuyant sur le principe bien connu de l'atlas tel qu'il est appliqué en médecine.

Nous nous sommes attachés, en guise d'introduction, à décrire les systèmes de mesure (unités SI) ainsi que les principes essentiels de la physiologie. L'ouvrage proprement dit se compose de chapitres comprenant deux parties (texte-illustrations) destinées à faciliter la lecture et l'étude des divers sujets traités. Des renvois aux illustrations ou à d'autres parties sont indiqués chaque fois que cela est nécessaire. Le premier couple texte-tableau illustré d'un chapitre constitue une introduction au chapitre et à l'appareil concerné. Les thèmes particulièrement complexes nous ont paru justifier le développement de ce type d'introduction d'où la succession de plusieurs pages texte-tableau de complexité croissante.

Cet atlas de poche n'a pas pour vocation d'exposer en détail et de façon exhaustive toute la physiologie. C'est pourquoi nous avons essayé de présenter sous une forme claire les aspects essentiels de cette discipline et de montrer ses liens avec la physiopathologie. De ce point de vue, toute remarque critique ou suggestion seront les bienvenues.

Cet ouvrage s'adresse aux étudiants en médecine et en biologie désireux d'acquérir les connaissances de base en physiologie humaine. Il les aidera par la suite dans la préparation de leurs examens et servira d'aide-mémoire aux médecins hospitaliers, aux biologistes et aux professeurs de biologie pour se remémorer les connaissances déjà acquises. Un important index alphabétique en fin d'ouvrage facilitera ce travail.

Ce livre sera aussi une aide précieuse dans la formation du personnel infirmier ainsi que pour les professions technico-médicales ou touchant à la pédagogie sportive et thérapeutique. Dans le but **de** faciliter le travail de ces derniers lecteurs, la typographie du texte avec la succession de gros et petits caractères permet une distinction immédiate entre les passages essentiels et les passages particuliers ou complémentaires.

Enfin, les auteurs souhaitent exposer la physiologie du corps humain aux étudiants des écoles supérieures travaillant sur la biologie ainsi qu'aux profanes qui s'intéressent à la biologie et à **la** médecine. C'est pourquoi les termes techniques ont été le plus souvent traduits en langage courant ou explicités.

Cet ouvrage n'aurait pu voir le jour sans un étroite collaboration entre Monsieur Wolf-Riidiger Gay et Madame Barbara Gay qui se sont chargés des illustrations. Qu'ils en soient remerciés ici de même que les collaborateurs de l'éditeur qui ont très aimablement répondu à notre attente et à nos souhaits. Nous voudrions également remercier Monsieur le Professeur Horst Seller et Monsieur Rainer Greger, maître de conférences, qui ont revu certains chapitres avec un esprit critique.

Madame Inès Inama, Mademoiselle Sarah Jones et Madame Gertraud Vetter, qui nous ont beaucoup aidés lors de la rédaction du manuscrit, ainsi que Madame Heidi Silbemagi, dont les suggestions nous ont été très précieuses lors de la relecture.

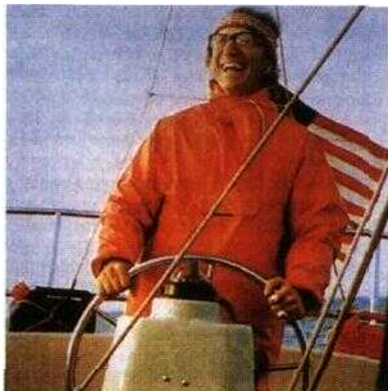
Innsbruck et Baie, août 1978
Stefan Silbemagi
Agamemnon Despopoulos

Préface de la deuxième édition

Le 2 novembre 1979, alors que la première édition de cet ouvrage était déjà en cours d'impression, *Agamemnon Despopoulos* et sa femme *Sarah Jones-Despopoulos* appareillaient à bord de leur voilier et quittaient Bizerte (Tunisie) avec l'intention de traverser l'Atlantique. Ils ont depuis lors disparu et il n'y a plus guère d'espoir de les retrouver vivants un Jour.

Cet atlas n'aurait guère pu voir le jour sans l'enthousiasme et le talent créatif d'Agamemnon Despopoulos. Il ne fut donc pas facile de poursuivre seul la rédaction de cet ouvrage. Tout en respectant son esprit que nous avions défini ensemble dès le début et qui a reçu un accueil très favorable, j'ai dû remanier considérablement le texte afin de rendre compte des progrès de la physiologie et de répondre aux suggestions des lecteurs.

Wurtzbourg, été 1983
Stefan Silbemagi



Dr. Agamemnon Despopoulos

né en 1924 à New-York, il fut jusqu'en 1971 Professeur de Physiologie à l'Université de New Mexico, Albuquerque, USA, puis Conseiller scientifique de Ciba-Geigy, Baie.

Préface de la première édition française

L'extraordinaire somme de connaissances acquises et reconnues en physiologie, qui est dispersée dans des traités ou transmise par l'enseignant à partir des faits expérimentaux, oblige l'étudiant à un long et difficile travail de synthèse de ses lectures et notes de cours.

L'expérience nous montre, lors des contrôles et examens, la difficulté qu'éprouve l'étudiant, d'une pan, à identifier, par une pensée clairement exprimée, la mise en place des rouages essentiels des fonctions physiologiques, c'est-à-dire les supports biologiques et l'enchaînement des éléments constitutifs des systèmes, et, d'autre part, à en comprendre les dispositifs de contrôle et **de** régulation.

L'aide-mémoire, de conception très originale par la richesse de son illustration, qu'ont réalisé les Professeurs SILBERNAGL de Wurzbourg et DESPOPOULOS de Baie, facilitera très certainement l'étude de la physiologie. En effet, cet Atlas de poche a su offrir à la fois une analyse élémentaire des concepts physiologiques et une synthèse hiérarchisée, démarches qui sont toutes deux indispensables pour mémoriser utilement les fonctions physiologiques surtout dans la perspective de compréhension des perturbations pathologiques. La gamme étendue des couleurs choisies par les illustrateurs de cet ouvrage, en relation directe avec un inventaire concis des faits reconnus et de leurs corrélations, assure une dynamique de réflexion grâce au couplage texte-figure. Le recours à l'index, permettant de nombreux renvois à des rubriques distinctes, apporte sa consistance à l'aide-mémoire.

Pour l'enseignant, cet atlas matérialise la réussite du pari pédagogique des auteurs L'étudiant tirera profit d'une fréquente consultation de cet atlas s'il veut fixer dans sa mémoire les enseignements reçus et les lectures des textes et des traités qu'il a consultés au cours de ses études.

Dr. Daniel LAURENT
Professeur à l'Université
Pans - Val de Marne
Faculté de Médecine
de Créteil (Physiologie)



Sommaire

Physiologie générale et physiologie cellulaire

«... Si l'on décompose l'organisme vivant en isolant ses diverses parties, ce n'est que pour la facilité de l'analyse expérimentale, et non point pour les concevoir séparément. En effet, quand on veut donner à une propriété physiologique sa valeur et sa véritable signification, il faut toujours la rapporter à l'ensemble et ne tirer de conclusion définitive que relativement à ses effets dans cet ensemble.»

Claude Bernard (1865)

Le corps humain, un système ouvert avec un milieu interne

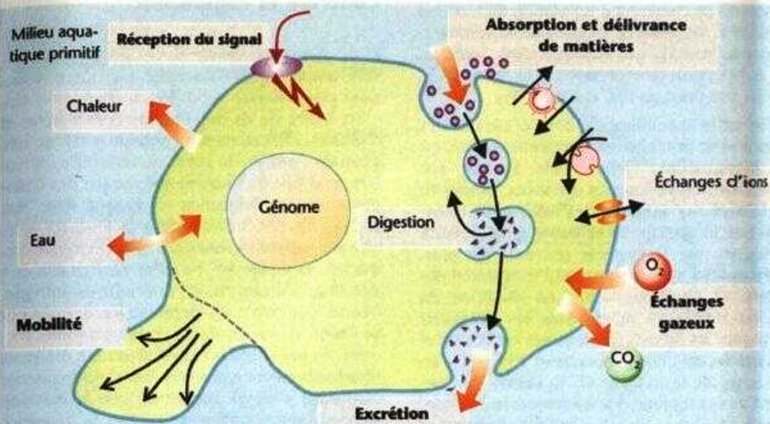
La vie dans sa plus simple expression est parfaitement illustrée par l'exemple d'un organisme unicellulaire. Afin de survivre, l'organisme, même le plus rudimentaire, doit faire face à des exigences apparemment opposées. D'une part, il doit se protéger des perturbations de l'environnement, d'autre part comme tout «système ouvert» (p. 40) il est dépendant des échanges de chaleur, d'oxygène, de nutriments, de déchets et d'information avec son environnement.

Le rôle de défense est principalement dévolu à la **membrane cellulaire,** dont les propriétés hydrophobes empêchent le mélange létal des constituants hydrophiles du milieu intracellulaire avec ceux du milieu extracellulaire. La perméabilité de la barrière membranaire à certaines substances est assurée soit par l'intermédiaire de *pores (canaux),* soit par des molécules protéiques de la membrane cellulaire appelées *transporteurs* (p. 26 et ss.). Ces éléments sont très sélectifs pour certaines substances et leur activité est en majorité bien régulée. La perméabilité de la membrane cellulaire aux molécules hydrophobes (par ex. les gaz) est relativement bonne. Bien que ce soit un avantage pour les échanges vitaux d'O_2 et de CO_2, ou l'absorption de substances lipophiles, cela signifie aussi que la cellule est à la merci d'une intoxication gazeuse (par ex. par le CO) ou par des agents lipophiles comme les solvants organiques présents dans le milieu externe, cela représente alors une menace à la survie cellulaire. Pour percevoir les signaux de l'environnement, la membrane cellulaire dispose de certaines protéines agissant comme *récepteurs* et qui transmettent l'information à l'intérieur de la cellule (transduction du signal). Seules les substances lipophiles comme les *enzymes* peuvent traverser la membrane sans cet intermédiaire et se combiner avec leurs récepteurs spécifiques intracellulaires.

Un organisme cellulaire, dans l'environnement aquatique originel (A), ne peut être envisagé que si ce milieu est plus ou moins constant. L'extraction des nutriments et le rejet des substances habituelles de déchets ne provoquent pas de modifications appréciables dans la composition de l'environnement cellulaire. Néanmoins, même cet organisme est capable de réagir à des modifications du milieu, par ex. à des changements de concentration en nutriments; il se déplace pour cela à l'aide d'un pseudopode ou d'un flagelle.

L'évolution d'un être unicellulaire vers un animal multicellulaire, la spécialisation de groupes cellulaires en organes, le développement d'êtres hétérosexués et possédant une certaine forme de vie sociale, le passage de la vie aquatique à la vie terrestre, amènent une augmentation de l'efficacité, des chances de survie, du rayon d'activité et d'indépendance de l'organisme. Ceci ne peut être réalisé que par le développement simultané de structures complexes à l'intérieur de l'organisme. Pour survivre et assurer ses fonctions, les cellules individuelles de l'organisme requièrent un milieu interne de composition proche de celle du milieu aquatique originel. Le milieu est maintenant assuré par le **liquide extracellulaire** (B), mais son volume n'est pas comparativement aussi grand; il est même plus petit que le volume intracellulaire (p. 168). En raison de leur activité métabolique, les cellules doivent extraire l'oxygène et les substances nutritives de ce liquide et y rejeter les déchets ; l'espace extracellulaire va être inondé de ces substances si l'organisme n'a pas développé d'organes spécialisés, entre autres choses, pour prélever, métaboliser, transformer, stocker les nutriments, extraire l'oxygène du milieu et évacuer les déchets du métabolisme par les selles et l'urine; ces organes assurent donc le maintien (homéostasie) du **«milieu intérieur».** Grâce à la *circulation sanguine* ces organes sont reliés à toutes les régions de l'organisme, ce qui permet les échanges entre le sang et l'espace intercellulaire (insterstitium) et permet une constance du milieu dans lequel se trouvent les cellules. Le tractus digestif et le foie sont impliqué dans l'absorption et la préparation des substances alimentaires, ainsi que dans le métabolisme et la distribution dans l'organisme. Les poumons permettent les échanges gazeux (absorption *d'Op* rejet du CO), le foie et les reins servent à l'excrétion des déchets et des substances étrangères et la peau pour

A. L'organisme unicellulaire dans le milieu aquatique primitif constant



B. Maintien du milieu intérieur chez l'homme

Signal externe

Intégration par le système nerveux, les hormones

Signal interne

Comportement

Régulation

Echanges gazeux

O_2 CO_2

Poumons

Élimination chaleur (eau, sels)

Peau

Sang

Interstitium

Espace extra-cellulaire

Milieu intracellulaire

Rein

Excrétion
- eau
- sels
- acides

Déchets et toxines urinaires

Distribution

Foie

Absorption Besoins alimentaires, eau, sel, etc.

Appareil digestif

Élimination déchets et toxines fécales

l'émission de chaleur. La *régulation* du «milieu intérieur» est assurée par les reins (contenu hydrique, osmolalité, concentration ionique, pH) et les poumons (pression d'O_2 et de CO_2, pH) qui ont donc un rôle essentiel (B).

Une telle spécialisation des cellules et des organes pour des fonctions particulières requiert une **intégration.** Celle-ci est assurée par convection, sur de longues distances, au moyen d'informations humorales (hormones) transmises par le système circulatoire et de signaux électriques par le système nerveux. De plus, pour assurer l'apport nutritif et l'évacuation des déchets et contribuer ainsi au maintien du «milieu intérieur» même dans les situations d'urgence, les mêmes mécanismes contrôlent et régulent les fonctions nécessaires à la survie au sens large du terme, par ex. la **survie de l'espèce.** Ceci comprend non seulement le développement opportun des organes reproducteurs et la disponibilité des cellules sexuelles matures au moment de la puberté, mais aussi le contrôle de l'érection, de l'éjaculation, de la fertilisation et de la nidification, la coordination des fonctions des organismes maternel et fœtal durant la grossesse, et la régulation des mécanismes intervenant lors de la parturition et de la période de lactation.

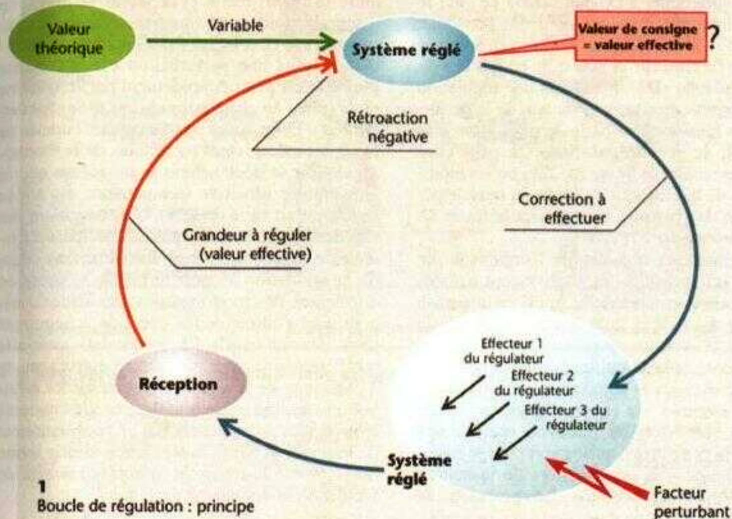
Le **système nerveux central** traite d'une part les signaux provenant des récepteurs périphériques, des **cellules sensorielles** et des organes sensoriels, active d'autre part les effecteurs comme les **muscles squelettiques** et influence les **glandes** endocrines ; il joue aussi un rôle décisif lorsque la **conduite** ou la **pensée** humaine sont engagées dans une discussion. Il est impliqué non seulement dans la recherche de nourriture et d'eau, la lutte contre le froid et le chaud, le choix d'un partenaire, les soins à apporter à ses descendants même longtemps après leur naissance, et leur intégration dans la vie sociale, mais aussi dans la recherche de l'origine des mots, des expressions et leur association avec certains termes comme le désir, l'absence de désir, la curiosité, la joie, la colère, la crainte et l'envie aussi bien que dans la créativité, la découverte de soi et la responsabilité. Cependant cet aspect dépasse les limites de la physiologie au sens strict du terme comme science des fonctions de l'individu, laquelle est le sujet de cet ouvrage. L'éthologie, la sociologie et la psychologie sont quelques unes des disciplines qui avoisinent la physiologie, bien que des liens certains entre ces matières et la physiologie aient été établis dans des cas exceptionnels.

Contrôle et régulation

Les organes spécialisés de l'organisme ne peuvent coopérer judicieusement que si leurs fonctions peuvent être accordées à chaque besoin, c'est-à-dire qu'ils doivent être contrôlables et réglables. On entend par contrôle le fait qu'une grandeur, par ex. la pression artérielle, puisse être modifiée de manière précise par des changements de fréquence cardiaque (par ex. p. 218). Du fait des nombreux facteurs qui agissent sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque, cet objectif ne peut réellement être atteint que si la pression artérielle est enregistrée et comparée en permanence à la valeur souhaitée et que les écarts éventuels soient corrigés. Si par ex. la pression artérielle diminue, consécutivement à un lever brutal, la fréquence cardiaque s'élève jusqu'à ce que la pression artérielle soit normalisée. Dès lors, la fréquence se stabilise et si la pression artérielle a dépassé la valeur requise, la fréquence s'abaisse à nouveau. Une commande possédant un tel rétrocontrôle négatif est appelée boucle de régulation. Une *boucle de régulation* (Cl) nécessite un *système réglé,* qui prend en considération la grandeur de consigne *(valeur théorique)* et dont la fonction *(action du régulateur)* est d'atteindre et de maintenir cet objectif. La boucle comporte au départ des *capteurs* chargés de mesurer la valeur effective *(valeur réelle)* de la grandeur et se termine à la fin par le système réglé, lieu où la valeur effective est comparée à la valeur théorique et à partir duquel la régulation s'effectue, lorsque des *facteurs perturbants* ont modifié la grandeur réelle. La boucle de régulation se déroule, soit dans l'organe lui-même *(autorégulation),* soit par l'intermédiaire d'un centre de contrôle supérieur (système nerveux central, glandes endocrines). Par comparaison avec le contrôle proprement dit, les différentes composantes de la régulation peuvent agir de manière relativement imprécise, c'est-à-dire sans que la valeur de contrôle soit indiquée (au moins la moyenne). En outre, des perturbations inattendues (par ex. une perte de sang, lors de la régulation de la pression artérielle (C2)) peuvent être prises en considération par les mécanismes de régulation.

Un système réglé qui maintient une grandeur constante porte le nom de système réglé **de** soutien. Grâce à ces systèmes, les *perturbations* qui engendrent des variations de grandeur mesurée par rapport à la valeur de contrôle (D2) sont corrigées. Dans l'organisme, une valeur contrôle est rarement une constante immuable, mais elle peut «changer» de valeur lorsque des

C. Boucle de régulation



1
Boucle de régulation : principe

Valeur de consigne

Pression artérielle théorique = pression artérielle effective ?

Système nerveux végétatif

Centres cardio-circulatoires

N.IX

N.X

Baroré-cepteurs

Fréquence cardiaque

Retour veineux

Artérioles

Résistance périphérique

Pression artérielle

Par ex = orthostatisme

2
Boucle de régulation : pression artérielle

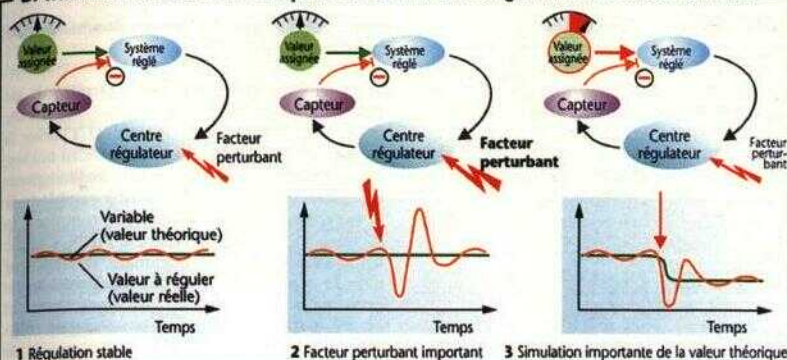
besoins supérieurs l'exigent. Dans ce cas, le *changement de la valeur contrôle* provoque l'apparition d'une différence entre valeur réelle et valeur de contrôle et active de ce fait le système régulateur (D3). Il s'ensuit une régulation de la grandeur de consigne (et non de la perturbation) si bien que l'on parle de **régulation élaborée** ou de **servorégulation.** On peut citer comme exemples la fièvre (p. 224) ou les modifications de la longueur de repos du muscle par le moyen des fuseaux neuromusculaires et du motoneurone y (p. 316).

Les grandeurs régulées de l'organisme ne sont pas seulement celles relativement simples comme la pression artérielle, le pH cellulaire, la longueur du muscle, la masse corporelle ou la glycémie mais aussi - et plus précisément - des phénomènes aussi complexes que la fécondation, la grossesse, la croissance, la différenciation des organes, ou encore l'élaboration des stimulus sensoriels ou l'activité motrice des muscles squelettiques, que ce soit pour le maintien de l'équilibre postural lors de la station debout ou pendant la course. Les processus de régulation peuvent ne durer que quelques millisecondes (par ex. un mouvement volontaire) **ou** bien se prolonger sur plusieurs années comme c'est le cas pour la croissance.

D'après les indications ci-dessus concernant la boucle de régulation, une grandeur à réguler, relativement constante, peut de manière plus ou moins importante subir des variations de nature ondulatoire. L'apparition soudaine d'une perturbation provoque alors des variations plus importantes, qui doivent être corrigées rapidement par un système de régulation performant (E, enregistrement 1). Dans d'autres situations, ces oscillations, de quelques pour cent seulement, peuvent néanmoins être considérables. Ainsi, après les repas, la glycémie varie approximativement d'un facteur 2. Il est évident que non seulement les valeurs extrêmes (hypo- ou hyperglycémie) mais également les modifications chroniques doivent être évitées. Si un tel système doit, au sens strict du terme, réaliser cet objectif, sa régulation doit être particulièrement sensible *(facteur d'amplification élevé).* Cela allonge toutefois la durée du processus de régulation (E, enregistrement 3) et rend la régulation instable dans les situations extrêmes, ce qui signifie que la valeur à réguler (valeur réelle) va osciller dans un sens et dans l'autre entre des valeurs limites *(oscillation par rapport à la norme ;* E, enregistrement 4).

Les oscillations de la valeur réelle consécutives à l'arrivée d'une perturbation peuvent être amorties de la manière suivante : (a) plus le capteur du signal est puissant, plus la différence entre la valeur réelle et la valeur de consigne disparaît rapidement *(qualité différentielle* du capteur, p. 312 et ss.) et (b) selon toute vraisemblance, plus une perturbation est importante plus elle est perçue rapidement par le système réglé *(prise en compte rapide des fortes perturbations).* Enfin, grâce aux récepteurs cutanés au froid, les mécanismes correcteurs de la thermorégulation se déclenchent avant même que la température effective (température du noyau central) n'ait varié (p. 224). L'inconvénient des capteurs-D des barorécepteurs artériels du système de retrocontrôle peut être illustré au cours de la régulation à court terme de la pression artérielle : des modifications très lentes mais continues comme celles que l'on rencontrent dans l'évolution de l'hypertension artérielle provoquent une adaptation des récepteurs qui va à rencontre de la régulation, et même les diminutions tensionnelles brutales chez les patients hypertendus se traduisent par un rétablissement de la pression. Dans la régulation à long terme de la pression artérielle, d'autres circuits de régulation interviennent également.

D. Transition consécutive à une perturbation et à un changement de la valeur nominale



E. Régulation de la pression artérielle après un lever brutal

Pression artérielle moyenne (mmHg)

Enregistrement 1
Rétablissement rapide et complet de la valeur de sortie

Enregistrement 2
Régulation lente et incomplète (éloignement de la valeur à atteindre)

Enregistrement 3
Processus de régulation avec fluctuation

Enregistrement 4
Régulation instable

10 20 30 40 50 60 70 80 s

Couché → Debout

(d'après A. Dittmar et K. Mechelke)

La cellule

La cellule est la plus petite unité de l'être vivant autrement dit la cellule (et aucune autre unité plus petite) est en mesure de remplir toutes les fonctions de l'organisme telles que le métabolisme, la croissance, le mouvement, la reproduction et la transmission héréditaire *(W. Roux)* (p. 4). Croissance, multiplication et transmission héréditaire ne sont possibles que grâce à la *division cellulaire.*

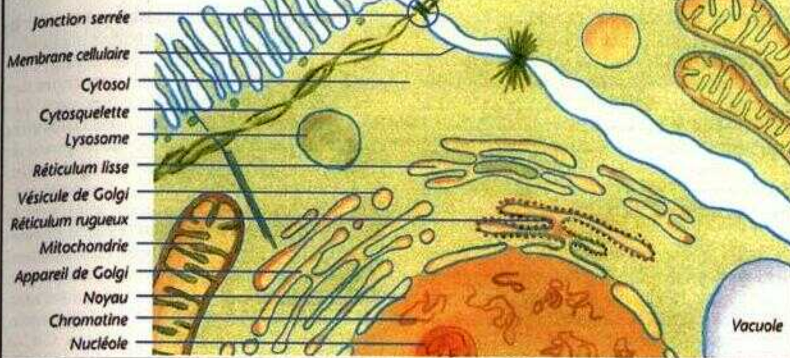
Les **différentes parties de la cellule** sont la *membrane cellulaire,* le *cytowl* ou *cytoplasme* (env. 50% du vol.) et les structures subcellulaires, ou *organites cellulaires* eux-mêmes entourés d'une membrane (A, **B).** Les organites cellulaires des cellules eucaryotes sont hautement spécialisés. Leur matériel génétique par ex. est concentre dans le nucleus, les enzymes « digestives » dans les lysosomes et la production oxydative de l'ATP s'effectue dans les mitochondnes.

Le **noyau cellulaire** comprend le suc nucléaire (nucléoplasme), les corps nucléaires *(nucléole',)* et la *chromatine* qui referme le contenu de l'information génétique, *l'acide désoxyribonucléique* (ADN). Deux chaînes d'ADN *(double hélice;* jusqu'à 7 cm de long) sont entourées et pliées pour constituer les *chromosomes* qui ont 10 μm de longueur. L'homme possède 46 chromosomes : 22 paires d'autosomes et 2 chromosomes X (femme) ou 1 chromosome X et 1 Y (homme). L'ADN est une longue chaîne moléculaire formée de trois parties, les *nucléotides,* comprenant un pentose (le désoxyribose), un phosphate et une base : au niveau de la chaîne formée de sucres et d'acides phosphoriques (.. .désoxyribose-phosphate-désoxyribose...) viennent s'insérer quatre bases différentes. La séquence d'arrangement ou de regroupement des bases puriques constitue le **code** génétique à partir duquel une cellule donnée est à même de synthétiser durant sa vie, environ 100000 protéines différentes (expression **des** gènes). Les deux chaînes d'ADN formant une double hélice sont reliées entre elles par bases appariées, sachant que *l'adénine* (A) ne se lie qu'à la *thymine* (T) et la *guanine* (G) seulement à la *cytosine* (C). L'arrangement des bases d'une chaîne d'ADN (E) détermine dès lors la «structure» de l'autre, si bien qu'une chaîne peut servir de matrice pour la synthèse d'une nouvelle chaîne complémentaire contenant la même information, ce qui est particulièrement important lors de la division cellulaire pour la duplication de l'information héréditaire **(réplication).**

La transmission du code génétique de l'ADN du noyau (séquence des bases) nécessite les acides nbonucléiques : **ARNm** (Cl) pour la synthèse des protéines cytosoliques. Ces acides, fabriqués dans le noyau cellulaire, se distinguent de l'ADN en ce sens que le *nbose* remplace le désoxyribose et que l'*uracile (V)* remplace la thymine. À partir d'une chaîne d'ADN, chaque acide aminé (par ex. le glutamate, E) impliqué dans la synthèse ultérieure d'une protéine est codé par trois bases (triplet de bases, dans cet ex. : C-T-C) ; c'est le *codogène.* Par transcription de l'ADN, le triplet complémentaire de base (dans cet ex. : G-A-G), ou *codon* complémentaire est fabriqué pour servir **d'ARNm** (E). La transcription du codon dans les ribosomes (C2) s'effectue (relativement assez rapidement) grâce à **l'ARNt** (transfert) qui va transformer ce codon par arrangement d'un triplet de bases complémentaires (dans cet ex. : C-U-C) en un *aniicodon* (E).

La **synthèse d'ARN** dans le **noyau cellulaire** est contrôlée par des *ARN-polymérases* (type I-III), dont l'action est normalement inhibée par une protéine répressive située sur l'ADN. Si l'agent répresseur est inhibé (dérépression) *les facteurs généraux de la transcription* peuvent se lier à la séquence promotrice de l'ADN (par ex. T-A-T-A dans le cas de l'ARN polymérase II) et ainsi phosphoryler la polymérase. Activée de cette façon, celle-ci permet aux deux chaînes d'ADN de s'apparier en un endroit donné, si bien que le code peut être lu et codé sous la forme d'une chaîne d'ARNm **(transcription, Cla, D).** Cet *ARNnh* (ARN nucléaire hétérogène) synthétisé à partir de la polymérase est pourvu d'une coiffe sur sa terminaison 5' et d'une queue de polyadénine sur sa terminaison 3' (D), et tout de suite après emballé dans une enveloppe de protéines, constituant ainsi le hnRNPs (heterogenous nuclear ribonucleoprotein particles). Cet *ARN primaire* ou *préARNm* n'est pas seulement constitué des séquences de bases servant de codes à la fabrication des protéines à partir des acides aminés *(exons)* mais également de séquences n'ayant à proprement parler aucune fonction spécifique dans la codification *(mirons).* Les introns, qui peuvent contenir de 100 jusqu'à 10000 nucléotides, sont épissés (séparés) et dégradés à partir des chaînes d'ARNm **(épissage, Cib, D),** les introns eux-mêmes servant de signal d'information sur la place exacte de l'épissage. L'épissage est ATP-dépendant et

A. Schéma d'une cellule (cellule épithéliale)



B. Structure cellulaire, microscopie électronique (cellule épithéliale)

1 µm

Membrane cellulaire
Bordure en brosse
Vacuole
Jonction serrée
Ribosomes libres
Limite cellulaire
Mitochondries
Lysosomes
Réticulum rugueux
Autophagosome
Appareil de Golgi
Labyrinthe basal (avec membranes cellulaires)
Membrane basale

Photo : W. Pfaller

aboutit, grâce au concours de nombreuses protéines, à la formation d'un complexe ribonucléoprotéique *(épissome* ou *séquence d'intron épissé).* Les introns forment de façon habituelle la part importante du pré-ARNm. Les 25 introns contenus dans le facteur VIII de la coagulation constituent 95 % de la chaîne de nucléotides. Dans le cadre de cette **modification post-transcriptionnelle,** l'ARNm peut finalement être encore modifié (par ex. méthylé).

L'ARN quitte alors le noyau à travers les pores nucléaires (env. 4000/cellule) et gagnent le cytoplasme (Clé). Au niveau de l'enveloppe nucléaire, ce sont des complexes protéiques de haute densité moléculaire (125 MDa) qui permettent le transport sélectif des grosses molécules dans le noyau (par ex. les facteurs de transcription, l'ARN-polymérase, les récepteurs cytoplasmiques des hormones stéroldes) ou hors du noyau (par ex. l'ARNm, l'ARNt) ou dans les deux sens (par ex. les protéines ribosomales). Pour le transfert (ATP-dépendant) d'une molécule au niveau du noyau, dans un sens ou dans l'autre, un *signal* spécifique est indispensable, grâce auquel la molécule sera transformée au niveau des pores. La structure de la coiffe en position 5' (voir ci-dessus) est nécessaire pour permettre la sortie d'ARNm du noyau, une ou deux séquence(s) déterminée(s) de quelques acides aminés (la plupart basique) sont indispensables pour l'entrée de protéines dans le noyau, enfin la partie de la chaîne peptidique d'une telle *protéine nucléaire* est formée d'une boucle de protéines provenant de la partie protéique superficielle. Ce *signal de localisation nucléaire* est, pour les récepteurs cytoplasmiques aux glucocorticoïdes par ex. (p. 278), masqué en l'absence de glucocorticoïdes, par une protéine chaperon (hsp90 = heat shock protein 90), laquelle sera libérée en premier lorsque l'hormone s'y fixera ce qui permettra à hsp90 de se délier du récepteur. Un tel récepteur «activé» parvient alors dans le noyau cellulaire ou il se lie à une séquence spécifique d'ADN pour permettre la régulation de la transcription des gènes.

L'enveloppe nucléaire est composée de *deux* membranes phospholipidiques, qui se confondent l'une l'autre au niveau des pores. Ces deux membranes ont toutes deux la même composition, mais la membrane externe se trouve en continuité avec la membrane du *réticulum endoplasmique* (RE ; voir ci-dessous, F).

L'ARNm exporté du noyau atteint les **ribosomes** (Cl) que l'on rencontre alternativement sous forme libre dans le cytosol ou bien sur la partie cytosolique du RE (voir ci-dessous). Chaque ribosome comprend une douzaine de protéines associées à de nombreuses structures moléculaires de l'ARN (ARN ribosomal). Les deux sous-unités du ribosome sont transcrites dans le **noyau** à partir de nombreux gènes de l'ARNr et quittent séparément le noyau cellulaire à travers les pores. Dès qu'elles se réunissent pour former les nbosomes, elles sont le siège de la «machinerie» biochimique responsable de la **synthèse protéique** (translation) (C2). Pour fabriquer les chaînes peptidiques, un **ARNt,** spécifique à chacun des 21 acides aminés constituant les protéines, est indispensable, lesquels se fixent sur la terminaison C-C-A (identique pour tous les ARNts) de son acide aminé spécifique, associant ainsi au niveau de chaque terminaison l'anticodon correspondant au codon reconnu sur la molécule d'ARNm (E). (Le ribosome comporte deux sites de liaisons à l'ARNt, à savoir un pour l'acide aminé inclus en dernier lieu, l'autre pour l'acide aminé incorporé à son côté ; non représenté en E.) La première étape de la synthèse commence par la lecture d'un *codon de départ* et se termine avec celle d'un *codon stop.* Le ribosome se dissocie alors en ses deux sous-unités et se détache de l'ARNm (C2). La synthèse ribosomale s'accomplit à raison d'env. 10-20 acides aminés/s. À vrai dire, le filament d'ARNm est lu simultanément (à des endroits distincts) par de nombreux ribosomes (*polyribosomes*), si bien que la synthèse d'une protéine est plus rapide que celle de son ARNm. Dans la moelle osseuse par ex., environ 5 • 10^{14} copies de molécule d'hémoglobine (constituée chacune de 574 acides aminés) sont réalisées par seconde.

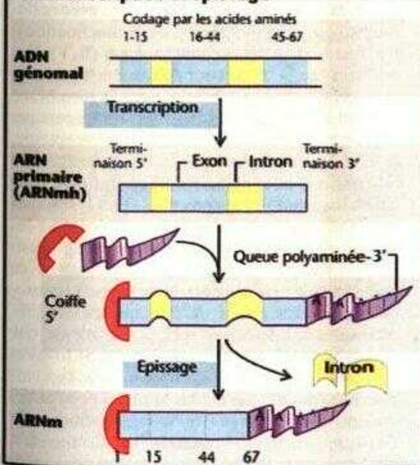
Le **réticulum endoplasmique (RE ; C,** F) joue un rôle fondamental dans la synthèse protéolipidique de la cellule et intervient par l'intermédiaire du réservoir intracellulaire de Ca^{2+} (p. 17, A). Il est constitué d'une sorte de réseau labyrinthique ramifié en canalicules et de vésicules aplaties, dont les cavités *(citernes;* env. 10% du volume cellulaire) sont reliées entre elles, et d'une membrane qui peut représenter jusqu'à 70% de la masse membranaire de la cellule. Sur la face externe d'une partie du RE sont fixés les *ribosomes* **(RE rugueux ou granulaire)** qui synthétisent les protéines transmembranaires (G) nécessaires à la membrane plasmique, au RE, à l'appareil de Golgi, aux lysosomes, etc. La début de la synthèse d'une protéine (démarre à la terminaison aminée) par le moyen d'un ribosome (d'abord non libre) nécessite une initiation de la *séquence du*

C. Transcription et translation

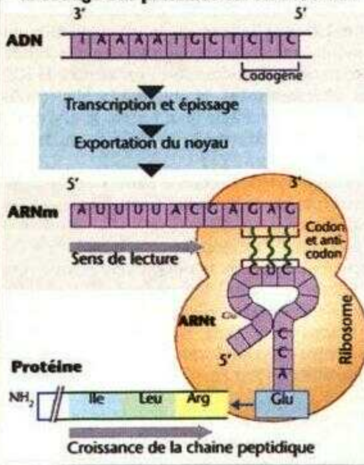
ADN génomal
Noyau cellulaire
Pore du noyau
Cytoplasme
ARN polymérase
Signal et facteur de transcription
ARN
a Transcription
ARN primaire
b Epissage
ARNm
c ARN exporté
d Dégradation de l'ARNm
Ribosomes
ARNt-acides aminés
1
Protéines cytosoliques
e Translation
ARNt-acides aminés
Ribosomes
Protéine-export liée à la membrane
(voir tableau F.)
Régulation

2 Translation ribosomale
ARNm
Sous-unités ribosomales
Terminaison 3'
Arrêt
Acides aminés liés à l'ARNt
Ribosome
Allongement de la chaîne peptidique
Début
Terminaison 5'
Chaîne peptidique terminée

D. Transcription et épissage



E. Codage des protéines sur ADN et ARN



signal, qui amène la formation dans le cytoplasme d'un *SRP* (signal-recognition-particle). Celui-ci entraîne (a) la synthèse transitoire convenable et (b) la liaison d'un ribosome (par l'entremise d'un SRP et d'un récepteur de SRP) à un récepteur de ribosome de la membrane du RE. La synthèse peut alors se poursuivre. Pour la *synthèse des protéines solubles,* la chaîne peptidique est transférée après la fin de la synthèse protéique, dans les citernes, grâce à une protéine. Pour la *synthèse des protéines membranaires,* la synthèse est interrompue plusieurs fois en fonction du nombre de domaines transmembranaire (G2), par fermeture de la protéine translocatnce et les séquences peptidiques correspondantes (hydrophobes) sont incorporées latéralement dans la membrane phospholipidique. Un RE sans nbosomes est appelé **RE** lisse. C'est à son niveau que se fait surtout la synthèse des lipides (comme par ex. les lipoprotéines, p. 254 et ss.). Les lipoprotéines qui sont fabriquées à partir du RE formant les protéines sont destinées à la formation de la membrane (de lipides) entourant les vésicules de transport qui assurent les transferts vers l'appareil de Golgi.

L'appareil de Golgi ou complexe de Golgi (F) est constitué de compartiments fonctionnels empilés les uns sur les autres, dans lesquels les produits du RE sont transformés. Il comprend une partie appelée ciî-Golgi (face d'entrée, adjacente au RE) faite de saccules aplatis (entrepôt golgien) et aussi une partie appelée *trans*-Golgi (face de sortie). Il

• synthétise les polysacchandes,

◆ modifie les protéines **(modification post-translationnelle)** par ex. la glycosylation des protéines membranaires sur des acides aminés déterminés (se produisant en partie dans le RE), qui ultérieurement seront placés sur le côté extérieur de la cellule pour former le glycocalix (p. 14) ou γ-carboxylés en résidus glutamates (p.102),

• phosphoryle les sucres à partir des glycoprotéines (par ex. en mannose-6-phosphate, voir ci-dessous) et

• empaquette différentes protéines devant être exportées dans des *vésicules secrétaires* (granules de sécrétion) lesquelles sont *exocytées* dans l'espace extracellulaire (par ex. p. 246).

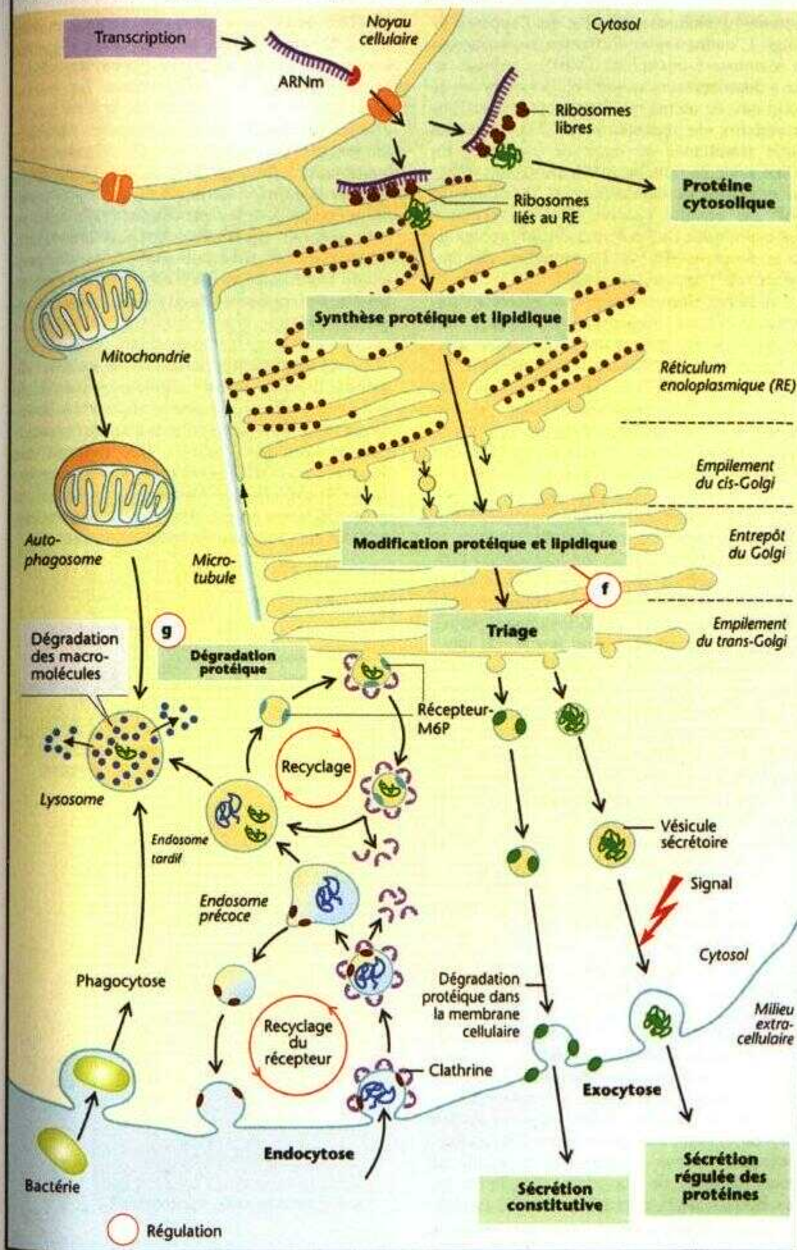
L'appareil de Golgi fonctionne donc comme un **centre de transformation, de tri** et **de distribution** des protéines et lipides reçus du RE.

La régulation de l'expression des gènes s'effectue grâce aux étapes de la transcription (Cla), de la modification de l'ARN (Cib), **de** l'exportation d'ARNm (Cic), de la dégradation de l'ARN (Cid), de la translation (Clé), de la modification et du tri (Ff) et de la dégradation des protéines (Fg).

Les **mitochondries** (A, **B,** et p. 17 B) sont essentiellement le lieu de l'oxydation des hydrates de carbone et des lipides en CO_2 et H_2O avec consommation *d'Oy* Le *cycle de l'acide citrique* (cycle de Krebs), la *chaîne respiratoire* et donc la formation de *liaisons à l'ATP* qui en découlent se font également à leur niveau. Les cellules ayant un métabolisme ou des fonctions de transport importantes, par ex. les cellules hépatiques, les cellules intestinales ou les cellules épithéliales du rein, sont riches en mitochondries. Les mitochondries sont limitées par une *membrane externe* continue doublée d'une *membrane interne* qui s'invagine perpendiculairement à la surface *(crêtes)* et possède des fonctions de transport (p. 17 B). À l'origine, les mitochondries seraient des bactéries intracellulaires qui auraient vécu en symbiose avec la cellule *(hypothèse symbiotique).* Les ADN (bactériens) et la double membrane des mitochondries en sont des vestiges. Elles possèdent aussi des ribosomes capables de synthétiser des protéines.

Les **lysosomes** sont des vésicules (F) qui proviennent du RE (via l'appareil de Golgi) ; elles servent à la **«digestion» intracellulaire** des macromolécules qui ont été captées dans la cellule par endocytose (par ex. l'albumine au niveau du tubule rénal, p. 158) ou par phagocytose (par ex. les bactéries via les macrophages, p. 94 et ss.) ; la digestion des organites cellulaires *(autophagie,* par ex. des mitochondries) s'effectue dans des *autophagosomes* **(B,** F). Des portions de la membrane peuvent être endocytées et recyclées à nouveau dans la membrane cellulaire (par ex. recyclage des récepteurs par endocytose par l'intermédiaire de récepteurs, p. 28). Les **endosomes** *précoces* et *tardifs* sont les stations intermédiaires de ce trafic de vésicules. Les endosomes précoces et les lysosomes renferment des *hydrolases acides* (comme les protéases, les nucléases, les lipases, les glucosidases, les phosphatases qui sont actives en milieu acide uniquement), la membrane endosomale renferme une *H^+-ATPase* qui acidifie l'intérieur des lysosomes (pH 5), de même que diverses protéines de transport qui a) libèrent les produits de la «digestion» dans le cytoplasme (par ex. les acides aminés) et b) pourvoient à la charge de compensation pour l'entrée des ions H^+ (canal CL). Ce transfert d'enzymes et de protéines de transport vers les

F. Synthèse, triage, recyclage et dégradation protéique



lysosomes primaires s'effectue via l'appareil de Golgi. L'« adressage» s'effectue par le moyen du mannose-6-phosphate (M6P) ; celui-ci se fixe à des récepteurs au M6P de la membrane de Golgi qui, de même que l'endocytose par l'intermédiaire de récepteurs (p. 28), nécessite l'aide simultanée de puits de clathrine. En milieu acide, la protéine se sépare de son récepteur et le M6P est déphosphorylé. Le récepteur-M6P est ensuite recyclé (F). La protéine déphosphorylée du M6P ne peut être reconnue par le récepteur-M6P car les protéines sont renvoyées vers l'appareil de Golgi.

Les **peroxysomes** renferment (grâce à l'importation d'une séquence de signal) des enzymes (R-H_2, peroxyde d'H,) grâce auxquelles certaines molécules organiques, par ex. des acides aminés-D et des acides gras sont oxydés : R-$H_2 + O_2$ -• $R + H_2O_2$. Dans les peroxysomes, des *catalases* peuvent également transformer 2 H_2O_2 en 0, + H_2O et oxyder des toxines comme par ex. l'alcool.

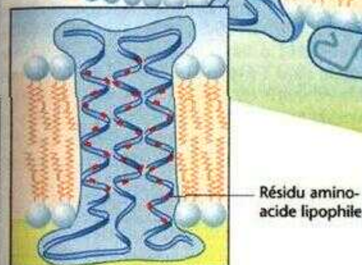
Alors que les membranes des organites servent à la compartimentation intracellulaire, la **membrane cellulaire** (G) sert à protéger l'intérieur de la cellule de l'espace extracellulaire (p. 2). Elle est constituée d'une **double couche lipidique** (Gl) et est lisse ou invaginée (par ex. bordure en brosse et région basale du labyrinthe ; **B).** Elle comporte, selon le type de cellules, différentes parties de *phospholipides* (phosphatidylcholine (G3), -serine et -éthanolamine de même que de la sphingomyéline), de la *choleiténne* (= cholestérol) et des *glycolipides* (par ex. le cérébroside) dont les pôles hydrophobes se font face alors que les pôles hydrophiles qui aiment l'eau sont tournés vers le milieu aqueux c'est-à-dire le liquide extracellulaire ou le cytosol (G4). La composition lipidique des deux feuillets membranaires est très différente ; les glycolipides se trouvent seulement dans la couche externe (voir ci-dessous). La cholesténne (dans les deux couches) diminue la fluidité membranaire et la perméabilité aux substances polarisées. Dans cette double membrane lipidique fluide se trouvent des protéines qui, selon le type de membrane, constituent de 25 (membrane myélinisée) à 75% (membrane mitochondriale interne) de la masse membranaire et parmi celles-ci, certaines traversent entièrement une fois (Gl) ou plusieurs fois (G2) la double couche lipidique *(protéines transmembranaires)* et jouent par ex. le rôle de canaux ioniques, de transporteurs ou de récepteurs hormonaux. Les protéines sont fixées aux résidus aminoacides lipophiles ou au moyen de fixations à d'autres protéines disponibles. **Quelques unes d<s protéines membranaires sont** libres et mobile, dans la membrane, d'autres sont ancrées au cytosquelette, par ex. les échangeurs d'anions des érythrocytes. La partie superficielle de a cellule est recouverte par le *glycocalix*, lequd est formé de sucres ramifiés liés aux glycoprotéines et aux glycolipides de la membrane cellulaire **(Gl,** 4), de même qu'à ceux de la *matriie vxtracellulaire*. Le glycocalix intervient dans les interactions entre cellules (signalisation superficielle, épaississement cellulaire etc.). Les *sélectines* sont par ex. des protéines membranaires de l'endothélium qui se lient aux compOiants du glycoialix des leucocytes (p.94).

Le **cytosquelette** permet à la cellule de prendre diverses formes (également lors de **la** division cellulaire) ; il assure aussi les mouvements (migration cils) et les transports intracellulaires (vésicub, mitose). Il comprend des filaments d'actin;, des microtubules qui partent du centrosome e des filaments intermédiaires ayant différents ioms : filaments de vimentine, **de** desmine, de bratine et neurofilaments.

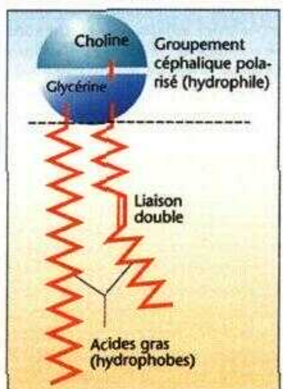
G. Membrane cellulaire

Molécule lipidique
Protéine intégrale membranaire
Glycoprotéine
Glycolipide
Extracellulaire
Glycocalix
Double couche lipidique (env. 5 nm)
Cytosol
Protéine membranaire périphérique

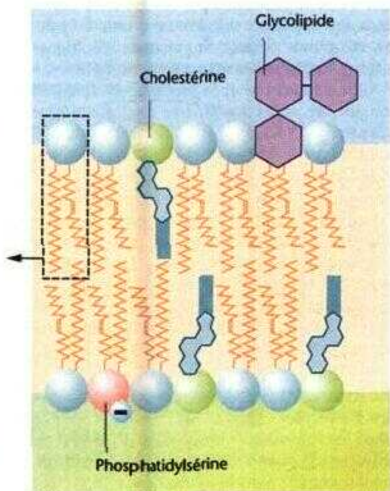
1 Constituants membranaires



2 Protéines membranaires intégrales multiples



3 Phospholipide (phosphatidylcholine)



4 Lipide membranaire

Transport dans, par et entre cellules

Le milieu intracellulaire est protégé du liquide extracellulaire, dont la composition est très différente, grâce à la membrane cellulaire lipophile (p. 2). Ainsi, grâce à l'énergie fournie par le métabolisme, il est possible de maintenir constante la composition du *milieu intérieur* pour assurer la vie et la survie cellulaire. Les pores, les transporteurs, les pompes ioniques (p. 26 et ss.) et les mécanismes de cytose (p. 28) rendent possible le **transport transmembranaire** des substances spécifiques, que ce soit l'absorption des substrats nécessaires au métabolisme cellulaire, le rejet des produits du métabolisme intermédiaire ou terminal, ou le transport dirigé des ions, lesquels permettent l'établissement du *potentiel cellulaire* (p. 32) qui est à la base de l'excitabilité des cellules nerveuses et musculaires. Les conséquences de l'entrée ou de la sortie de substances pour lesquelles la membrane cellulaire n'est pas une barrière efficace, par ex. l'eau et le *COp* peuvent être contrecarrées ou au moins amoindries par le transport d'autres substances. Une régulation de ce type empêche les variations indésirables du volume cellulaire et assure la stabilité du pH intracellulaire.

Processus de transport intracellulaire

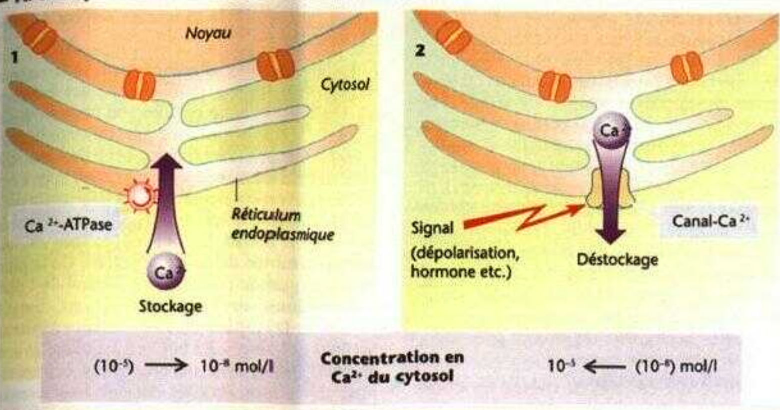
Comme l'intérieur de la cellule est entièrement divisé en compartiments par les diverses membranes des organites cellulaires, il existe également une grande richesse de systèmes spécifiques de transport. On peut citer comme exemples :
• l'ARN de transfert et la protéine de transport à travers les *pores nucléaires* de l'enveloppe nucléaire (p. 11 C),
• la protéine de transport du *RER vers l'appareil de Golgi (p.* 13F),
• le *transport axonal* dans les fibres nerveuses sur des distances allant jusqu'à 1 m (p. 42). Ces transport s'effectuent en grande partie le long des filaments du cytosquelette. Le transport orienté de vésicules est assuré le long des microtubules avec consommation d'ATP; les dynémes assurent le transport vers une extrémité, les kinésines vers l'autre (p. 13 F).

Le transport intracellulaire transmembranaire s'effectue
• dans les *lywwmes :* absorption d'ions H^+ **du** cytosol et livraison de métabolites, par **ex.** d'acides aminés, dans le cytosol (p. 12) ;
• dans le *RE* par translocation de protéine (p. 10) et aussi par deux sortes de protéines **de** transport des ions Ca^{2+} (A) : grâce à une Ca^{2+}-ATPase le Ca^{2+} peut être pompé du cytosol et par l'intermédiaire d'un canal Ca^{2+} en être rejeté et devenir un signal (p. 36) ;
• dans les *mitochondries.* Leur membrane externe comporte de gros pores *(porine ;* perméable aux molécules < 5 kDa) et leur membrane interne des transporteurs spécifiques et des enzymes en grande quantité (B). Les complexes enzymatiques de la *chaîne respiratoire* font passer les électrons *(e~)* d'un haut niveau d'énergie vers un niveau inférieur et pompent parallèlement des ions H^+ de l'espace matriciel dans l'espace intermembranaire **(Bl).** Ainsi s'établit dans la matrice un *gradient* directionnel des *ions H^+*. Celui-ci favorise non seulement l'ATP-synthétase (production d'ATP; **B2),** mais également l'entrée de pyruvate⁻ et de phosphate inorganique, P_i^- (symport; **B2b, c** et p. 28). Dans le muscle, les *ions Ca^{2+}* qui régulent l'action de l'enzyme mitochondriale sensible au Ca^{2+}, peuvent être, grâce à l'ATP, pompés de l'espace matriciel (B2) ; ainsi les mitochondries représentent d'une certaine façon un espace tampon dans l'éventualité où la concentration intracellulaire en Ca^{2+} serait trop élevée. Le *potentiel membranaire* intérieur négatif (dû à la sortie d'ions H^+) conduit à l'entrée d'*ADP^{3-}* échangés contre de l'*ATP^{4-}* (transport contre un potentiel ; **B2a** et p. 22).

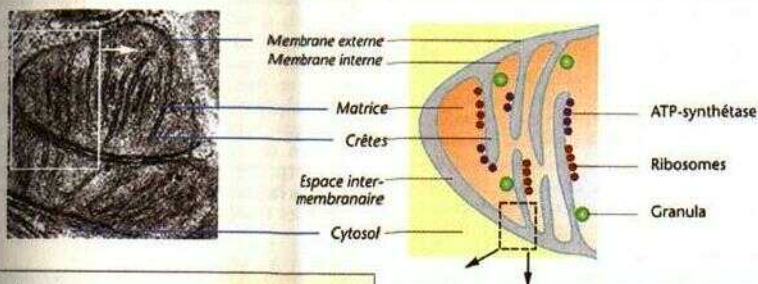
Transport entre cellules voisines

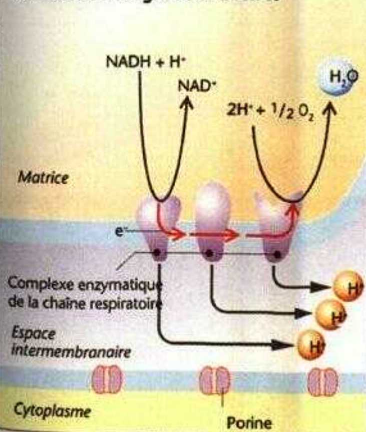
Dans l'organisme le transport s'effectue entre cellules voisines, soit par diffusion à travers l'espace extracellulaire (par ex. action de l'hormone paracrine) ou sous forme de canaux situés entre cellules adjacentes **(connexons)** dans certaines zones de la surface membranaire **(gap jonctions = nexus = jonctions ouvertes** ; C). Un connexon (Cl) est un demi-canal formé de 6 molécules de connexine (C2) ; lorsqu'un connexon se situe à proximité d'un autre émanant d'une cellule voisine, ils forment ensemble un canal complet à travers lequel les substances dont le poids moléculaire est inférieur à 1 kDa peuvent passer. Les ions (par ex. Ca^{2+}) de même que de nombreuses substances organiques (par ex. l'ATP) peuvent également utiliser cette voie, ces cellules étant d'un point de vue électrique et métabolique étroitement associées **(syncitium).** On peut citer comme ex. les cellules des épithélium, du muscle lisse du système digestif, de l'utérus (à la fin de la grossesse), du foie, du myocarde, enfin les cellules gliales du SNC. Le couplage électrique par ex. permet à l'excitation des *cellules musculaires* de s'étendre aux cellules voisines, ce qui crée une vague d'excita-

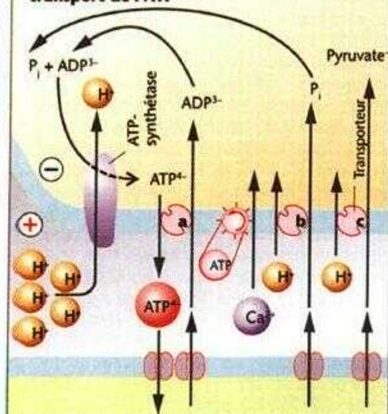
A. Transport du Ca^{2+} à travers la membrane du RE



B. Transport mitochondrial







tion se propageant à l'organe tout entier (estomac, intestin, canalicules biliaires, utérus, uretère, oreillettes, ventricules, etc.; voir aussi p. 70). Certains neurones de la rétine et du SNC communiquent ainsi *(synapse électrique).* La présence de gap junctions permet également aux cellules gliales et épithéliales d'assurer ensemble et harmonieusement leurs fonctions de transport et de barrage (voir ci-dessous). Si cependant la concentration en *Ça[1]"* ou celle des ions H^+ augmente dans l'un des constituants cellulaires (comme par ex. dans le cas extrême d'un trou membranaire), alors les connexons se ferment (C3); ainsi, pour assurer les autres fonctions des cellules associées, chaque cellule est autorisée à combattre ses propres problèmes.

Transport entre cellules de même fonction

Chez les organismes multicellulaires, le rôle de la membrane cellulaire en tant que protection ou barrière entre «l'intérieur» et «l'extérieur» est souvent assuré par le regroupement de cellules de même fonction : les *épithéliums (de* la peau, de l'appareil digestif, du tractus urogénital, de l'appareil respiratoire, etc.), 1'*endothélium des* vaisseaux sanguins et les *cellules glmles* du SNC constituent des ensembles protecteurs de ce type. Ils séparent le compartiment extracellulaire d'autres milieux de composition différente formant l'environnement naturel de l'organisme comme l'air (épithélium cutané et bronchique), les contenus de l'appareil digestif (estomac, intestin), les espaces contenant l'urine ou la bile (tabules rénaux, vessie, vésicule biliaire), l'humeur aqueuse des yeux, le milieu sanguin (endothélium), le liquide cérébrospinal (barrière entre le sang et le liquide céphalorachidien) et le milieu extracellulaire du SNC (barrière cérébroméningée). Néanmoins certaines substances doivent être transportées à travers ces barrières ; ce déplacement s'effectue par **transport transcellulaire,** l'entrée d'un ion ou d'un composé dans la cellule est alors combinée au mouvement d'un autre composé en sens inverse. Plusieurs autres cellules (par ex. les globules rouges) dont la membrane plasmique présente des propriétés uniformes le long de sa circonférence, comme les cellules épi- ou endothéliales, sont concernées par ces mécanismes (p. 9 A, B) : ce sont des *cellules polarisées.* Ainsi, pour le transport des protéines, la *membrane apicole* (sur son côté externe) d'une cellule épithéliale se comporte différemment de la *membrane basolatérale*, située sur le côté sanguin. Le mélange des deux types de membrane à travers la cellule entrave les jonctions serrées (voir ci-dessous) au niveau desquelles les couches lipidiques externes de la membrane servent de protection (D2).

Le transport de substances peut se faire non seulement à travers la membrane des **cellules** mais également entre cellules : on parle alors de transport paracellulaire ou transépithélial. Quelques *épithéliums* (par ex. celui de l'intestin grêle et celui du tubule rénal proximal) sont à cet égard relativement perméables ou totalement perméables («voie d'eau») aux petites molécules alors que d'autres le sont moins (par ex. au niveau du tubule distal ou du côlon). Cette plus ou moins grande perméabilité dépend de l'état des jonctions serrées *(tight junctions, wnula occludens ;* D) par lesquelles les cellules adhèrent les unes aux autres. La bordure cellulaire et son degré de perméabilité, qui peut par ex. être spécifique aux cations, sont des éléments fonctionnels importants de l'épithélium. Les macromolécules peuvent traverser la *barrière endothéliale des* parois vasculaires sanguines par *transcytose* (p. 28) mais dans ce cas le transport paracellulaire à travers les jonctions intercellulaires semble jouer quantitativement un rôle plus important, en particulier par l'endothélium fenestré. Les macromolécules anioniques comme l'albumine qui sont indispensables au milieu sanguin en raison de leur propriété colloidoosmotique (p. 208) sont maintenues sur les parois épithéliales des espaces intercellulaires et en partie des zones fenestrées.

Transport à longue distance

Enfin, il y a nécessairement des transports à longue distance d'un organe vers un autre et de différents organes vers le milieu environnant. **Le** moyen de transport principal utilisé dans **de** telles conditions est la *convection* (p. 24).

C. Gap junction

Cellule 1
Cellule 2

NH$_3^+$
COO$^-$

Canal (1,2 – 1,5nm)
Cytosol 1
Membrane cellulaire
Cytosol 2

Ions, ATP, AMPc, acides aminés etc.

1
Connexon de la cellule 1
Connexon de la cellule 2

2
Connexine (27 kDa)

3
Canal ouvert
Canal fermé

D. Complexe apical fonctionnel

1
Apical
Microvillosités
Jonction serrée
v.2
Cellule 2
Cellule 1
Zone adhérente
Ceinture d'actine-myosine
Cellules éphithéliales (par ex. entérocytes)
Basolatéral

Transport paracellulaire
N
N
Occlusine
Cadhérine-E
Myosine II
Actine
Protéine adaptatrice
Ca^{2+}
2

Photo : Lodish, H. Scientific American Books, New York 1995

Transport passif par diffusion

La **diffusion** représente le **transport d'une** substance par agitation thermique (mouvements browniens) de ses molécules ou de ses ions (Al). Comme ce transport peut se faire dans toutes les directions de l'espace, une *diffusion nette* donc un transport effectif peut se produire lorsque la substance est plus fortement concentrée dans le milieu de départ que dans celui d'arrivée, c'est-à-dire lorsqu'il existe un **gradient de concentration** en tant que force motrice. (Une diffusion unidirectionnelle peut se faire en l'absence de différence de concentration, dans ce cas, la valeur de cette diffusion est la même dans toutes les directions et la diffusion nette est = 0.) La diffusion est consécutive à une différence **de** concentration et utilise sa propre force motrice : on parle de **transport passif** (= transport de «descente en montagne»).

Si l'on mélange par ex. de l'eau avec de **l'O_2** gazeux, au début l'O va rapidement diffuser dans l'eau en fonction de la différence de pression élevée du gaz (A2). En conséquence, **la** pression partielle (pour les gaz ce terme remplace celui de concentration) de l'O_2 (PO_2) **va** augmenter, si bien que même aux alentours **l'O_2** pourra continuer de diffuser de long des couches d'eau (Al). Toutefois, la pente du profil de PO_2 ou du gradient de PO_2, dPO;/dx, devient toujours plus faible au fur et à mesure que l'éloignement x d'avec la source d'O; (exponentielle) augmente (A3), ce qui signifie que la quantité qui diffuse devient plus faible. La diffusion dans l'organisme n'est pas appropriée à un **transport sur de longues distances,** car la diffusion dans les liquides est plus lente que dans les gaz.

La *quantité de substance* qui diffuse *par unité de temps* (ou quote-part de diffusion, J_{diff} [mol • s^{-1}]), est en outre, proportionnelle à la surface de diffusion F disponible et à la température absolue T et inversement proportionnelle à la viscosité η des solvants et au rayon r des particules diffusibles.

D'après 1'*'équation de Stokes-Einstein* les grandeurs T, *r* et r comme le *coefficient de diffusion D* sont reliés entre eux :

$$D = \frac{R \cdot T}{(6\pi \cdot r \cdot r\backslash)} \ (m^2 \cdot s^{-1}) \qquad [1.1]$$

où R est la constante des gaz parfaits qui est de (8,3144 J · K^{-1} -moi-').

Ces relations sont **énoncées quantitativement** conformément à la /" *loi* ***de diffusion de Fick*** (AdolfFickl855):

$$J_{diff} = F \cdot D \cdot \left(\frac{dC}{dx}\right) \ (mol \cdot s^{-1}) \qquad [1.2]$$

(C = concentration, x = distance de diffusion)

Comme la «force motrice» c'est-à-dire le gradient dC/dx diminue de manière exponentielle tout au long de la distance de diffusion (voir ci-dessus), le *temps de diffusion* variera de manière exponentielle avec le carré de la distance de diffusion : si une molécule donnée a besoin de 0,5 ms pour parcourir le premier µm, elle aura besoin de 5 s pour parcourir 100 µm et de 14 h pour faire 1 cm.

Quand dans l'ex. ci-dessus de la diffusion libre de l'O dans les liquides (A2) la PO, reste constante dans l'eau, elle sera après quelque temps identique dans l'ensemble du liquide; on parle alors de diffusion nette : *équilibre de diffusion.* Dans l'organisme la diffusion de l'O, des alvéoles pulmonaires jusque vers le sang et du CO_2 dans le sens inverse, est un bon exemple pour cela (p. 120).

Considérons maintenant deux espaces a et b **(Bl)** remplis de deux solutions dans lesquelles les concentrations C d'une substance donnée (non chargée) sont très différentes ($C^a > C^{1r}$). La paroi possède des pores ayant une longueur Ax et ceux-ci ont une surface de section totale F. Parce que les pores sont perméables à la substance, celle-ci va diffuser de a vers b car il existe une «force» motrice AC = C^a - C^b. Si nous prenons seulement en considération les deux espaces a et b (et faisons apparaître en **B2** l'évolution du gradient dC/dx dans le pore de façon simplifiée) on obtient la **1" loi de diffusion de Fick** (éq. 1.2) qui s'écrit :

$$J_{diff} = F \cdot D \cdot \frac{\Delta C}{\Delta} \ (mol \cdot s^{-1}) \qquad [1.3]$$

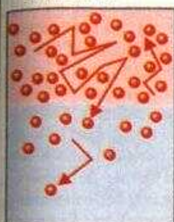
La quantité diffusée est donc d'autant plus importante que F, D et AC sont grands et d'autant plus faible que la paroi (Ax) est épaisse.

Pour la diffusion à travers les **membranes lipidiques** de la cellule, il faut prendre en considération le fait que les substances hydrophiles sont seulement un peu soluble dans la membrane (voir le gradient intramembranaire en **Cl** comparé à celui de C2) et ceci peut rendre difficile la pénétration par *«diffusion simple».* On mesure la solubilité lipidique d'une substance par le *coefficient de distribution dans l'eau de l'huile k* (C)

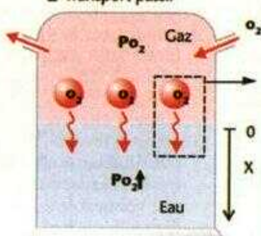
A travers une double membrane phospholipidique pure, une substance diffusera d'autant plus vite que son coefficient *k* sera **élevé** (D) L'équation 1.3 devient maintenant

A. Diffusion dans un milieu homogène

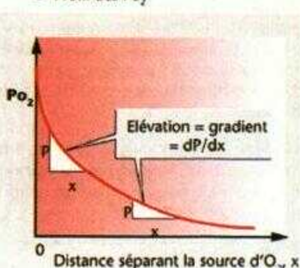
1 Mouvement brownien de particules



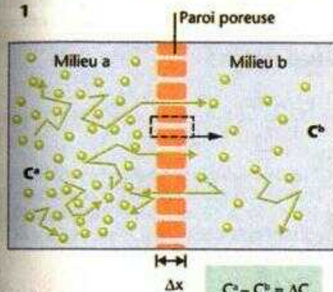
2 Transport passif



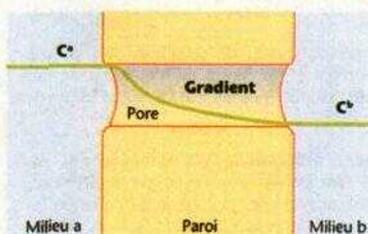
3 Profil des Po_2



B. Diffusion à travers une paroi poreuse

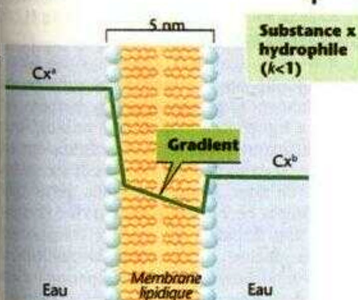


2

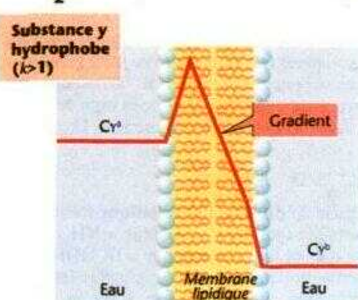


C. Diffusion à travers une membrane lipidique

1 **Substance x hydrophile ($k<1$)**



2 **Substance y hydrophobe ($k>1$)**



$$k = \frac{\text{Concentration d'équilibre dans l'olivénol}}{\text{Concentration d'équilibre dans l'eau}}$$

(en partie d'après S.G. Schultz)

$$J_{diff} = k \cdot F \cdot D \cdot \frac{\Delta C}{\Delta x} \quad (mol \cdot s^{-1}) \qquad [1.4]$$

Si pour une même valeur de *k*, le coefficient D dépend essentiellement du rayon r de la molécule (v éq 1.1) (comparer par ex. le diméthylmalonamide avec i'éthylurée en D), de même pour une valeur r donnée, k peut varier d'un facteur 10^x (comparel par ex l'urée avec l'éthanol en **D)** et modifier de ce fait la perméabilité membranaire

Comme les grandeurs *k*, D et Ax sont indéterminables dans l'organisme, en pratique on les reunit ensemble sous le terme de *coefficient* ***de perméabilité P*****, ou**

$$P = k \cdot \frac{D}{\Delta x} \, (m \cdot s^{-1}) \qquad [1.5]$$

Si l'on rapporte maintenant la quantité transportée J_{diff} (mol • s^{-1}) à la surface F, on peut transformer l'équation 1.4 qui devient :

$$\frac{J_{diff}}{F} = P \cdot \Delta C \, (mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}) \qquad [1.6]$$

La quantité (nette) **de** substance **qui** diffuse par surface et **par unité de** temps est de fait proportionnelle **à AC et à P** (E, ligne bleue **de** pente P).

Pour la **diffusion des gaz** on remplace AC par a • AP (coefficient de solubilité par la différence de pression partielle; p. 126) dans l'équation 1.4 et J_{difl} (mol • s-') par V_{difl} (m' • s-i). *k* • a • D forment ensemble la «conductibilité de diffusion» ou encore le *coefficient de diffusion de Krogh* K (m^2 • s^{-1} • Pa^{-1}), si bien que la 1" loi de diffusion de Fick s'exprime maintenant sous la forme :

$$\frac{\dot{V}_{diff}}{F} = K \cdot \frac{\Delta P}{\Delta x} \, (m \cdot s^{-1}) \qquad [1.7]$$

Pour les échanges gazeux alvéolaires chez les êtres vivants (p. 120) F et Ax sont indéfinissables, si bien que le rapport K • F/Ax pour **l'**O_2 est regroupé ensemble et porte le nom de *capacité de diffusion de l'*O_2 du poumon, D_L, si bien que l'on a :

$$\dot{V}_{O_2 diff} = D_L \cdot \Delta P_{O_2} \, (m^3 \cdot s^{-1}) \qquad [1.8]$$

On parle de **diffusion non ionique** lorsqu'une base faible (par ex. l'ammoniac = NH_3) ou un acide (par ex. l'acide formique = HCOOH) sous sa forme non ionique diffuse plus facilement à travers une membrane que sous sa forme ionique (F). La membrane est donc beaucoup plus perméable au NH_3 qu'au NH_4 (p. 176 et ss.). Comme il dépend du pH de la solution que ces substances soient ionisées ou non (pK, p. 378), il s'ensuit que le pH influence la diffusion des acides et des bases faibles.

Tout ce que l'on a dit jusqu'à présent ne prend pas en considération le fait que les particules sont chargées électriquement (ions). Pour ceux-ci, en particulier au niveau d'une membrane, vient se surajouter l'existence d'une **différence de potentiel,** qui peut constituer une «force de transport» pour la diffusion (« *électrodiffusion») :* les ions positifs (cations) migrent alors vers le pôle négatif de la membrane et les ions négatifs (anions) vers le pôle positif. Pour qu'une telle forme de transport existe effectivement, il faut que cette membrane soit perméable à l'ion concerné par l'intermédiaire d'un canal ionique existant (p. 32 et ss.) Inversement, toute baisse de concentration d'un ion diffusible s'accompagne d'une modification de charge et génère l'apparition d'un *potentiel* électrique *de diffusion* (p. 32 et ss.).

Du fait de la charge électrique des ions, la perméabilité membranaire d'un ion X (= P_x) peut aussi être exprimée par la **conductance électrique** de la membrane pour cet ion, g_x (p. 32) :

$$g_x = \frac{P_x \cdot z_x^2 \cdot F^2}{R \cdot T} \, \bar{c}_x \, (S \cdot m^{-2}) \qquad [1.9]$$

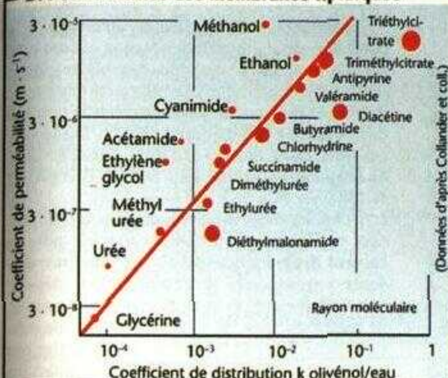
où R et T ont leur signification habituelle (v. ci-dessus) et où z_x représente la valence de l'ion, *F* la constante de Faraday ($9{,}65 \cdot 10^4$ A · s · mol^{-1}) et $\bar{c}_x$ l'activité ionique moyenne à travers la membrane (i = intérieur, e = extérieur) :

$$\bar{c} = \frac{c_e - c_i}{\ln c_e - \ln c_i} \qquad [1.101$$

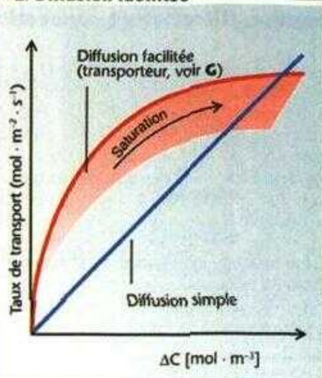
Contrairement à P, g varie en *fonction de la concentration.* Si par ex. la concentration extracellulaire du K^+ augmente de 4 à 8 mmol/kg H_2O (la concentration intracellulaire restant inchangée à 160 mmol/kg H_2O), alors $\bar{c}$ et donc g augmentent de 20 %.

Étant donné que la majorité des substances biologiquement importantes sont polarisées, el également lipophobes (valeur de *k* faible), leur simple diffusion à travers la membrane serait trop lente, il existe à côté de cela des canaux ioniques ou tout simplement des protéines membranaires encore appelées **carrier** (transporteur), qui fixent la molécule à transporte! (par ex. le glucose), d'un côté de la membrane et (après modification de conformation) s'en séparent de l'autre côté (G). En vérité, comme pour la diffusion simple, le transport au moyen de tels transporteurs (par ex. l'uniport-GLU pour le glucose, p. 158) nécessite une différence de concentration *(transport passif)* ce qui fait que cette **«diffusion facilitée»** est *saturable* (E) et *spécifique* aux substances ayant une

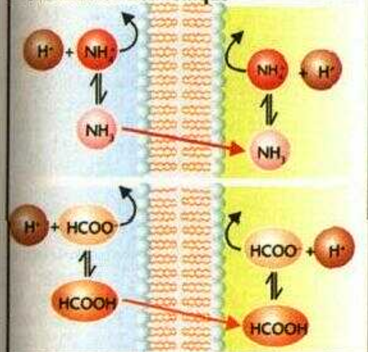
D. Perméabilités des membranes lipidiques



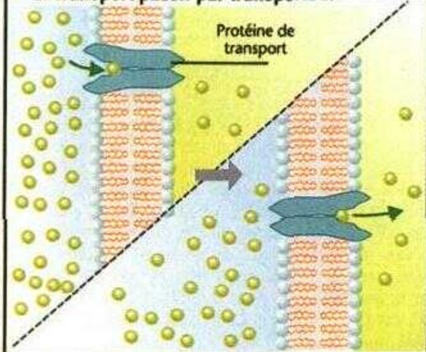
E. Diffusion facilitée



F. Diffusion non ionique



G. Transport passif par transporteur



analogie de structure ce qui peut entraîner entre elles une *inhibition compétitive*. Les transporteurs intervenant dans les transports actifs possèdent les mêmes propriétés (p. 26).

Osmose, filtration et convection

Les *transports d'eau* ou de *volume* (J_v) à travers les parois de l'organisme s'effectuent par *osmose* (= diffusion d'eau) ou par *filtration*. Pour qu'une différence de pression osmotique ou hydrostatique ($\Delta\pi$ ou AP) puisse s'exercer entre les liquides, à travers la paroi membranaire, celle-ci doit être perméable à l'eau (conductibilité hydraulique K_f).

La relation établissant le **flux osmotique d'eau** (A) s'écrit :

$$J_v = K_f \cdot \Delta\pi \quad [1.11]$$

et pour AIT selon la loi de *van't Hoff et Staverman*

$$\Delta\pi = \sigma \cdot R \cdot T \cdot \Delta C \quad [1.12]$$

où o = coefficient de réflexion (voir ci-dessous) des différentes particules, R = constante des gaz parfaits (p. 20), T = température absolue **et** AC (osm • kgH_2O^{-1}) = différence de concentration des particules entre le milieu à haute et le milieu à basse concentration (A : C^a_{osm} - C^b_{osm}). En tant que force motrice, ΔC_{osm} a une valeur négative si bien que J_v peut éventuellement être négatif (éq. 1.11). Le flux d'eau est directement lié à la différence de concentration entre les particules dissoutes, autrement dit le milieu où la concentration est la plus élevée C^b_{osm} attire l'eau vers lui. Il tient compte de l'H_2O en tant que solvant, de la différence de concentration dans l'eau entre les substances a (C^a_{osm}), et b (C^b_{osm}) car la force motrice pour la diffusion de l'eau (A) est C^a_H o - C^b_H g. La condition indispensable pour qu'il y ail osmose est que o > 0, ce qui signifie que la perméabilité pour les particules dissoutes doit être plus faible que celle **de** l'eau.

Le passage d'eau à travers la membrane cellulaire s'effectue grâce à un canal hydrique **(aquaporine).** Une cellule principale des tubes collecteurs du rein par ex. renferme 10^7 de ces canaux et aussi de l'aquaporine-2 (régulatrice) dans sa membrane luminale et de l'aquaporine-3 et 4 (permanente ?) dans sa membrane basolatérale. La perméabilité à l'eau de l'épithélium des tubes collecteurs (A à droite) est régulée par une suite de montage-remontage de l'aquaporine-2, celle-ci se faisant au niveau de la membrane de vésicules intracellulaires. En présence d'ADH (V_2-récepteurs, AMPc; p. 274) ces mécanismes s'accomplissent en quelques minutes dans la membrane luminale et augmentent ainsi la perméabilité à l'eau (d'env. 1,5 • 10^{-17} l • s^{-1} par canal).

La relation pour la **filtration** s'écrit (B) :

$$J_v = K_f \cdot \Delta P \quad [1.13]$$

La filtration s'effectue par ex. au niveau de la paroi des capillaires sanguins ; ceux-ci sont plus particulièrement perméables aux petits ions et molécules, si bien que cette filtration libre (o = 0 ; voir ci-dessous) n'existe pas pour le passage des protéines plasmatiques **(B,** X). Du fait de ces différences de concentration, une différence de pression oncotique $\Delta\pi$ s'établit **(B** et p. 152 et 208).

Des substances dissoutes peuvent être entraînées par osmose ou filtration : on parle alors de **Suivent drag.** La quantité (J_x) de substance dissoute *x* transportée de cette manière, dépend non seulement de J et de l'*activité moyenne* $\bar{a}_x$ de cette substance (p. 376) aux endroits de passage, mais aussi de la quantité de particules qui ne traversent pas la membrane, ces particules étant donc «refléchies». On mesure ainsi le *coefficient de réflexion* o.

$$J_x = J_V\,(1-\sigma)\,\bar{a}_x\ (\text{mol} \cdot s^{-1}) \quad [1.14]$$

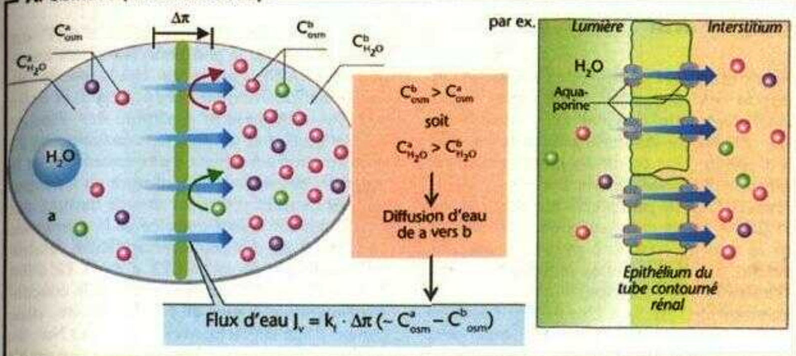
Pour les grosses molécules, comme par ex. les protéines qui sont totalement « refléchies » (par ex. X en B), o = 1 ; pour les petites molécules o est < 1. Si l'on prend comme ex. la traversée de l'urée à travers la paroi du tubule proximal du rein, le coefficient o = 0,68. La valeur (1 - o» est aussi appelée *coefficient de filtration* (p.154).

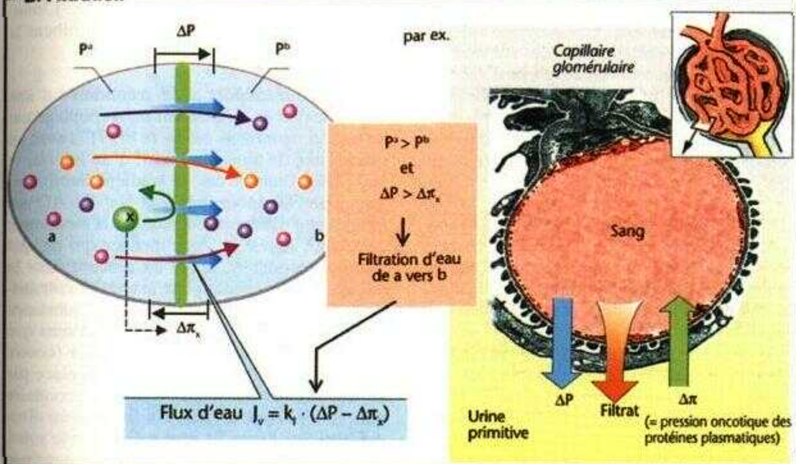
De nombreuses substances plasmatiques de petites tailles moléculaires sont en partie liées aux protéines : on parle de **liaison protéique** (C). Ces protéines empêchent le passage de telles substances à travers l'endothélium ou le filtre glomérulaire (p. 154 et ss.). Pour une fraction de filtration glomérulaire de 20%, 20% des substances filtrables sont également filtrées. Si cette substance est liée pour 9/10e aux protéines plasmatiques, 2 % seulement seront filtrées ci chaque passage rénal

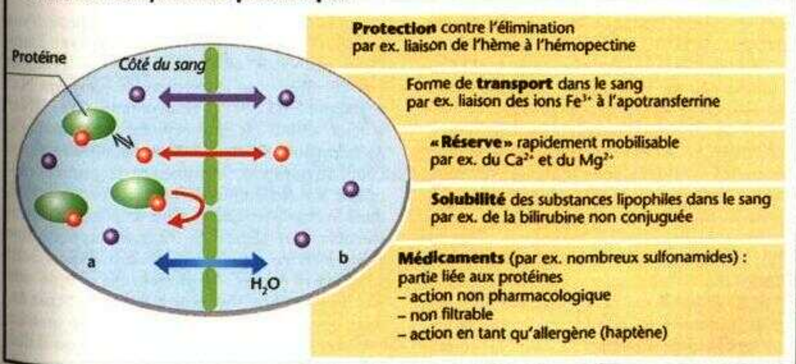
Lorsque des substances dissoutes sont transportées comme un morceau de bois par un courant, comme par ex. dans la circulation sanguine ou le tractus urinaire, on parle de **transport sur de longs trajets,** ou encore de transport par **convection.** La quantité de substance transportée par unité de temps (J_{conv}) peut être calculée a partir du flux volumique par unité de temps (J_v [$m^3 \cdot s^{-1}$]) et de la concentration de cette substance (C [mol • m^{-3}]) :

$$J_{conv} = J_v \cdot C\ (\text{mol} \cdot s^{-1}) \quad [1.15]$$

Le courant gazeux dans l'appareil respiratoire est aussi transporté par convection. On parle également de convection lors du transport de l'énergie thermique par le sang et lors du trajet de la chaleur sous forme d'air réchauffé (p.222).


A. Osmose (diffusion d'eau)
C^a_{osm}
$\Delta\pi$
C^b_{osm}
$C^b_{H_2O}$
$C^a_{H_2O}$
H_2O
a
$C^b_{osm} > C^a_{osm}$
soit
$C^a_{H_2O} > C^b_{H_2O}$
Diffusion d'eau de a vers b
Flux d'eau $J_v = k_f \cdot \Delta\pi\,(-C^a_{osm} - C^b_{osm})$
par ex.
Lumière
Interstitium
H_2O
Aquaporine
Epithélium du tube contourné rénal


B. Filtration
ΔP
P^a
P^b
x
a
b
$\Delta\pi_x$
$P^a > P^b$
et
$\Delta P > \Delta\pi_x$
Filtration d'eau de a vers b
Flux d'eau $J_v = k_f \cdot (\Delta P - \Delta\pi_x)$
par ex.
Capillaire glomérulaire
Sang
ΔP
Filtrat
$\Delta\pi$
(= pression oncotique des protéines plasmatiques)
Urine primitive


C. Liaison des protéines plasmatiques
Protéine
Côté du sang
a
b
H_2O
Protection contre l'élimination
par ex. liaison de l'hème à l'hémopectine
Forme de **transport** dans le sang
par ex. liaison des ions Fe^{3+} à l'apotransferrine
« **Réserve** » rapidement mobilisable
par ex. du Ca^{2+} et du Mg^{2+}
Solubilité des substances lipophiles dans le sang
par ex. de la bilirubine non conjuguée
Médicaments (par ex. nombreux sulfonamides) :
partie liée aux protéines
– action non pharmacologique
– non filtrable
– action en tant qu'allergène (haptène)

Transport actif

Dans de nombreux endroits de l'organisme, le transport des substances énergétiques se fait surtout contre un gradient de concentration et/ou - dans le cas des ions - contre un potentiel électrique (p. 22) ; on dit donc habituellement *contre une différence électrochimique* (gradient, potentiel). Ceci ne peut s'effectuer par le transport passif décrit ci-dessus (lequel s'effectue dans le sens du courant c'est-à-dire selon un gradient ; p. 20 et ss.) mais seulement par des mécanismes de transport actif, lesquels nécessitent de l'énergie. Une partie importante de l'énergie chimique apportée à l'organisme sous forme d'aliments est utilisée - après transformation directe en ATP (p. 41) - pour le transport actif. L'énergie libérée par l'hydrolyse de l'ATP permet le transport transmembranaire des différents ions, le métabolisme des substrats et leur excrétion. Grâce à ces dépenses d'énergie consécutives aux différentes réactions thermodynamiques, l'*agencement* des cellules et de leurs organites, nécessaire au fonctionnement normal de toutes les cellules et de l'organisme entier, est réalisé (p. 38 et ss.).

Dans le **transport actif primaire,** l'hydrolyse de l'ATP produit *directement* de l'énergie utilisable pour les mécanismes de «pompe ionique». Ces **pompes ioniques** sont aussi appelées **ATPases.** Elles établissent relativement lentement (Na^+-K^+-ATPase : env. 1 umol • s-' par m^2 de surface membranaire) un gradient électrochimique. Ce gradient, indispensable à *un flux ionique entrant rapide* (par ex. entrée de Na^+ grâce au potentiel d'action : env. 1000 iimol • s^{-1} par m^2) s'établit grâce à l'accroissement de la perméabilité ionique du canal (p. 32 et ss.).

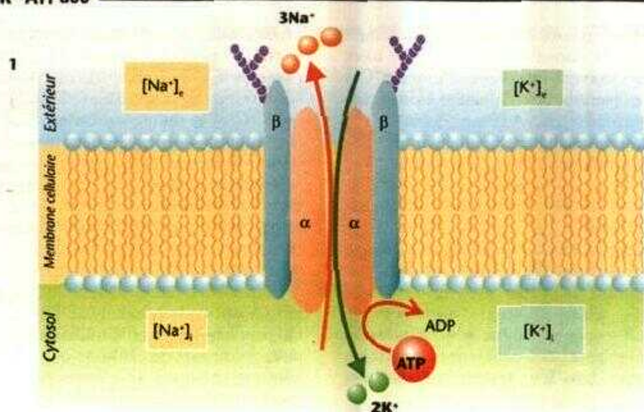
On peut citer l'omniprésente Na^+-K^+-ATPase de la membrane cellulaire, la Ca^{2+}-ATPase du réticulum sarcoplasmique et de la membrane plasmique, la H^+/K^+-ATPase des glandes gastriques et des cellules du tube collecteur rénal de même que la H*-ATPase des lysosomes. Elles assurent le transport actif primaire de Na^+, K^+, Ça^2* ou H* respectivement. En dehors de la H*-ATPase, les ATPases sont formées de deux sous-unités a et deux sous-unités P ; les sous-unités a permettent la phosphorylation et le «transport canalaire» des ions (Al).

La **Na*-K*-ATPase** est *indispensable au maintien des concentrations intracellulaires en Na^+ et K^+* et par là même responsable du maintien du potentiel membranaire de la cellule. Pour un cycle de transport, 3 ions Na^+ sortent de la cellule et simultanément 2 ions K* *y* entrent (Al, 2). Une molécule d'ATP est consommée pour la phosphorylation des transporteurs (A2b), pour les changements de conformation ultérieurs des protéines et enfin pour les changements d'affinité des sites de liaison au Na* et au K*. Les changements de conformation permettent à proprement parler le transport des ions dans la mesure ou ils exposent, au moment voulu, les sites de liaisons aux ions situés sur la face opposée de la membrane (A2, b => d). La déphosphorylation rétablit l'état antérieur de sortie (A2, e => f). Le débit de la Na*-K*-ATPase s'élève lorsque la concentration intracellulaire en Na^+ augmente, suite par ex. à une augmentation d'entrée du Na*, ou lorsque la concentration extracellulaire en K* diminue. Il en est de même lorsque l'*activité pompe de* la Na^+-K^+-ATPase s'élève. *Vouabaine* et les *glycosides cardiaques* inhibent la Na*-K*-ATPase.

Dans le **transport actif secondaire** d'une molécule (par ex. le glucose) il y a couplage pai un transporteur (dans cet ex. le SLGT2) avec un mécanisme de transport passif d'un ion (ici le Na* ; **Bl).** Dans ce cas, le gradient électrochi mique de Na* (pour lequel la Na*-K*-ATPase intervient à différents endroits de la membrane cellulaire, A) est la force motrice qui permel l'entrée secondaire active du glucose dans la cellule. Ce mécanisme porte le nom de **cotransport.** On parle de **symport** lorsque la substance impliquée est déplacée dans le même sens que l'ion moteur **(Bl,** 2, 3) et **d'antiport** (contre transport) quand le gradient de Na* déplace pai ex. les ions H* de manière active secondaire dans le sens opposé (B4). Un tel gradient électrochimique d'ions H* peut même, par la suite être utilisé pour un *symport tertiaire actif* pai ex. pour l'absorption de peptides (B5).

Alors qu'aucune charge électrique nette n'es transportée **(transport électroneutre)** dan' l'antiport Na*/H* (B4) comme dans le sympor Na^+-Cl^- (B2), c'est le cas dans les symports Na + glucose^0 **(Bl),** Na* + acide aminé" (B3), 2Na + acide aminé- ou H^+ + peptide^0 (B5) : on pari. de **transport électrogène** ou **rhéogène.** Si, ai cours du transport électroneutre, le gradient chi mique Na* représente à lui seul la force motnce dans le transport électrogène, le potentiel intra membranaire négatif (p. 32 et ss.) apporte un' force motrice simultanée. Si le transport acti secondaire par ex. du glucose est couplé no: pas à un seul ion Na^+ mais à 2 ions Na* (par e> dans le symport SGLT1), alors la force motnc est multipliée par deux. Cependant, lorqu'il doi exister un gradient de concentration importam

A. Na⁺-K⁺-ATPase



2

a
Liaison du Na⁺
Perte de K⁺

b
ATP
P
Phosphorylation

Change-
ment
de forme

Affinité
élevée
pour K⁺

c
Na⁺
P

Forme E1

Forme E2

d
P
Perte de Na⁺
Liaison du K⁺

e
Pi
Déphosphorylation

f
K⁺
Affinité élevée
pour Na⁺

Changement
de forme

(en partie d'après P. Läuger)

facteur d'une puissance de dix (cas extrême : celui des ions H^+ dans l'estomac; 1 : 10'), alors des ATPases doivent intervenir d'emblée. Ces mécanismes peuvent être de nature électrogène (par ex. pour la Na^+-K^+-ATPase : 3 Na^+-2 K^+ ; v. p. 46) ou électroneutre (par ex. la **H^+-K^+-**ATPase : $1H^+/K^+$).

Ces transports actifs présentent les caractéristiques suivantes :
• ils sont *saturables,* autrement dit ils n'ont que des capacités limitées (J_{max}, voir ci-dessous),
• ils sont plus ou moins *spécifiques* ce qui signifie que seules certaines substances de structure chimique analogue sont transférées par le transporteur; ces substances s'inhibent mutuellement dans leur transport *(inhibition compétitive),*
• ces substances analogues sont souvent plus ou moins bien transportées, ce qui signifient qu'elles possèdent une *affinité différente* (~ $1/K_M$; voir ci-dessous) pour le système **de** transport,
• ils sont perturbés lorsque *l'apport d'énergie* cellulaire est défaillant.

À l'exception du dernier point, les autres sont également valables pour les *transporteurs passifs* c'est-à-dire pour la diffusion facilitée par *uniporteur* (p. 22).

Le taux de transport J_{sat} de ce type de transport saturable se calcule généralement suivant la *cinétique de Michaelis-Menten* :

$$J_{sat} = J_{max} \cdot \frac{C}{K_M + C} \; (\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}) \qquad [1.16]$$

où C est la concentration finale de **la substance** à transporter, J_{max} le taux de transport **maximal** de la substance et K_M sa concentration **de demi-**saturation, c'est-à-dire pour 0,5 J_{max} (p. 383).

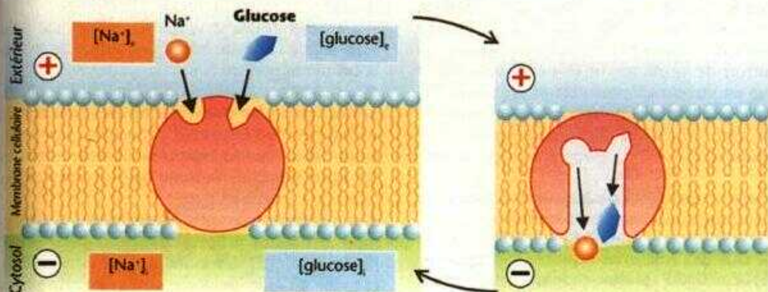
La cytose est un mécanisme de transport actif complètement différent. Elle comprend la formation, avec consommation d'ATP, de **vésicules** intra-membranaires, d'environ 50-400 nm de diamètre, qui se détachent de la membrane plasmique pour entrer dans la cellule *(endocytose)* ou en sortir *(exocvtose).* Grâce à la cytose spécifique, ce sont principalement les *macromolécules* (protéines, polynucléotides et polysaccharides) qui sont transférées dans la cellule ou qui en sortent. Dans ces différents cas ces substances sont transportées à *l'intérieur* de la cellule (p. 12 et ss.).

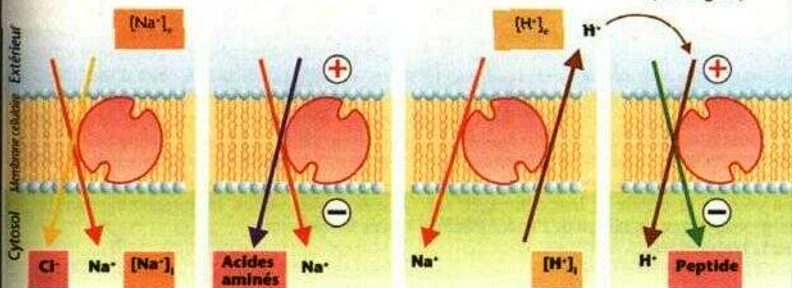
L'endocytose (voir aussi tableau 1.6, p. 13) est un mécanisme continu, non spécifique, permettant l'entrée dans la cellule de liquides extracellulaires au moyen de vésicules relativement petites, comme *l'endocytose pai l'intermédiaire de récepteurs* (endocytose d'absorption) qui est spécifique à certaines molécules (C). Ces derniers débutent pour la plupart leur action au niveau de petites anfractuosités *(puits)* de la membrane plasmique, qui sur leur face interne sont souvent recouverts d'une protéine, la *clathrme (puits recouverts).* Les **récepteurs** pour l'endocytose par l'intermédiaire de récepteurs sont des protéines intégrées à la membrane cellulaire, par ex. certaines aux lipoprotéines LDL (cellule hépatique) ou au facteui intrinsèque de la cobalamine (épithélium iléal) On peut trouver jusqu'à mille récepteurs sur les puits recouverts de clathrine qui, d'une certaine manière, peuvent agir ensemble (C), ce qui augmente énormément l'efficacité de la fixation au ligand. Au début, les vésicules devant être endocytées ne sont pas encore recouvertes de clathrine *(vésicules recouvertes di clathrine).* Après avoir perdu son manteau de clathrine, la vésicule fusionne avec un endo some précoce tandis que le récepteur est recy clé la plupart du temps vers la membranı cellulaire (C et tableau 1.6 p. 13). Le liganı endocyté peut (de l'autre côté de la cellule) êtn à son tour exocyté (transcytose, voir ci-dès sous) ou être « digéré » dans les *lysosomes* (C eı p. 13). Enfin, ils permettent la **phagocytose** (souvent également par l'intermédiaire de récepteurs) des organismes pathogènes et des débris cellulaires (p. 94 et ss.). Les petits produits de la digestion comme les acides aminés les sucres et les nucléotides sont transportés dans le cytosol au moyen des lysosomes; ils sont alors disponibles pour le métabolisme cel lulaire ou sont transférés dans le sang. Quant *l'insuline se* lie aux récepteurs sur la surfacı des cellules cibles, le complexe hormone récepteur migre dans les «puits recouverts» ei subit alors une endocytose (il est «intemalisé» p. 282) et une digestion par les lysosomes. Dı cette manière, la densité des récepteurs capable. de lier l'hormone est diminuée *(«down régula tion»* des récepteurs par des concentrations éle vées d'insuline).

L'exocytose (voir aussi tableau 1.6, p. 13) permet l'*exportation de macromolécules* (pal ex. les enzymes pancréatiques, p. 246 et ss.) ou la *libération des, hormones* (par ex. celles du lobe postérieur de l'hypophyse, p. 280) ou des *neurotransmetteurs* (p. 50 et ss.). Ces substances sont finalement préemballées dans des *vésicules secrétaires* (avec des manteaux de clathrine) avant d'être libérées en réponse à un signal (augmentation de la concentration intra-

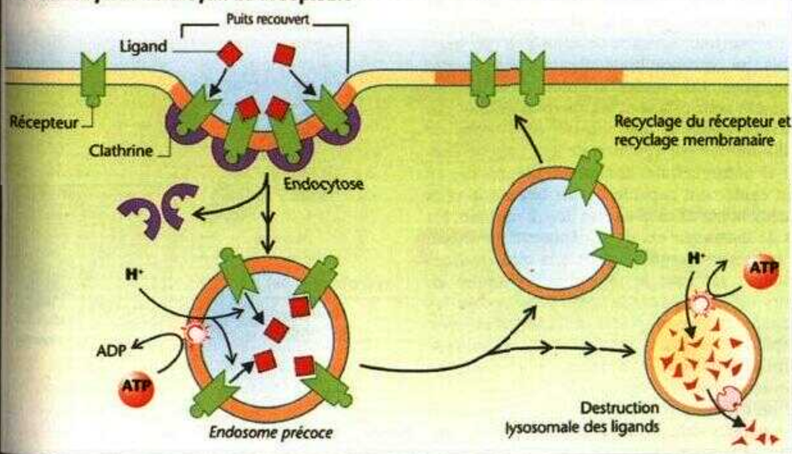
B. Transport actif secondaire et tertiaire

1 Le gradient électrochimique de Na⁺ permet le transport actif secondaire du glucose





C. Endocytose au moyen de récepteurs



cellulaire de Ça^{2*}) Le «matériel d'emballage» c'est-à-dire la membrane vésiculaire sera réendocytée (*recyclée*) Pour d'autres, la fusion membranaire du matériel exocyté permet l'intégration de protéines à la membrane plasmique en vue de sa construction (tableau 1 6, p 13) Le contenu liquide des vésicules peut aussi être évacue a l'extérieur *(exocytose constitutive)*

Le complexe protéine *coatomere* joue alors la fonction de la clathnne (voir ci dessus) L expédition des vesi cules du reseau transgolgien s'effectue de telle manière que le GDP de 1 ARF cytosolique (ADP nbosylation factor) lie au GNRP (guanine nucleotide reledsmg protem) de la membrane du Golgi est phosphoryle en GTP **(Dl)** La molécule GTP ARF fusionne avec Id mem brane et lie le coatomere (D2) ainsi se constitue une **vésicule recouverte de coatomere** (D3) Celle ci renferme des v-SNARE (vesicle synaptosome-associated-protein receptor) dans sa membrane qui vont reconnaître le t(target = cible) SNARE de la membrane destinataire (dans ce cas précis la membrane plasmique) , il s'ensuit le clivage du GDPs ARF le détachement du GDPs ARF du codtomere et pour finir la fusion avec la membrane et l'exocytose (D4, 5)

L'endocytose assure le *transport transcellulaire* de certaines substances en permettant l'entrée de macromolecules (protéines, hormones) d'un côté de la cellule et leur délivrance sur l'autre côte, par ex au niveau de l'endothélium c'est la **transcytose**

Migration cellulaire

En principe, la plupart des cellules sont capables de se déplacer activement a l'intérieur de l'organisme on parle de *migration* (E) Toutefois, un petit nombre seulement utilise cette possibilité Les seules cellules spécialement équipées pour cela sont les *spermatozoïdes*, qui peuvent nager a une vitesse de l'ordre de 2000 um/min par agitation de leur flagelle caudal D'autres cellules comme les *fibroblastes* en sont également capables, mais beaucoup plus lentement par ex à la vitesse de 1,2 um/min En cas de lésion par ex ils se déplacent au niveau de la blessure et participent à la cicatrisation. D'autres ex sont la migration cellulaire au cours de l'*organisation embryonnaire* ou les *granulocytes neutrophiles* et les *macrophages,* lesquels attirés par chimiotactisme, traversent la paroi vasculaire et migrent dans la direction de l'invasion bactérienne (p 94 et ss), enfin les cellules tumorales qui exercent leurs effets dévastateurs dans les différents tissus de l'organisme qu'elles envahissent *(formation des métastases)*

La migration est un déplacement sur une base solide (El) et aboutit finalement à ce que la cellule migrante

• sur sa partie «arrière» (a) dépolyménse l'actine et la tubulme du cytosquelette, (b) endocyte sous forme de vésicules d'endocytose des particules devant être transportées ultérieurement, et (c) attire des ions et donc des liquides cellulaires de l'extérieur, pour

• sur sa partie « avant » (lamellipode) (a) polyménser l'actme grâce au concours de la profiline et fabriquer des monomères d'actme (E2) et grâce a l'aide de la myosme 1 (dans la membrane plasmique) les faire glisser vers l'avant (consommation d'ATP), (b) refabriquer des vésicules dans la membrane cellulaire, et enfin (c) reprendre des ions et donc des liquides de l'extérieur

Les parties de la membrane cellulaire non impliquées momentanément dans la cytose participent a des déplacements obligatoires «d'avant en arrière» semblables a ceux d'une chenille Puisque la membrane cellulaire des fibroblastes adhère surtout a la fibronectme de la matrice extracellulaire, la cellule se déplace en avant par rapport à la matrice L'adhérence de la cellule requiert également la présence de récepteurs spécifiques, par ex la fibronectme dans le cas des fibroblastes

D. Exocytose constitutive

Saccules ou empilements transgolgien

1 Activation de l'ARF

v-SNARE

GNRP

GTP

GDP

GTP

GDP

ARP-GTP (actif)

ARP-GDP (inactif)

2 Manteau

3 Vésicule recouverte de coatomère

ARP-GDP (inactif)

P_i

Coatomère

4 Fusion membranaire

5 Exocytose

t-SNARE

Membrane plasmique

MEC

E. Migration cellulaire

1

K^+, Cl^-

K^+, Cl^-

Lamellipode

Cellule

Support

Point d'appui

Voir **2**

(d'après A. Schwab et coll.)

d 15 min

20 µm

c 10 min

b 5 min

a 0 min

Photos : K. Gabriel

Monomère d'actine

Profiline

Polymère d'actine

Protéine de fasciculation

Myosine I

2

(en partie d'après H. Lodish et coll.)

Potentiel électrique membranaire et canal ionique

Le **transport d'ions** signifie un déplacement de charge, c'est-à-dire l'apparition d'une *différence de potentiel électrique.* Par ex. si des ions K^+ diffusent hors de la cellule, il se crée un **potentiel de diffusion,** au cours duquel l'intérieur de la cellule devient négatif par rapport à l'extérieur. Ce potentiel entraîne à nouveau à l'intérieur de la cellule (transport par potentiel ; p. 22) des ions K^+ qui avaient diffusé hors de la cellule (diffusion le long d'un gradient chimique; p.20 et ss.). La diffusion du K^+ hors de la cellule persiste jusqu'à ce que les deux gradients soient identiques (mais opposés) c'est-à-dire que leur somme, c'est-à-dire le **gradient électrochimique** (et donc le potentiel électrochimique, voir ci-dessous), soit égal à zéro. Il existe alors une différence de concentration ionique déterminée de part et d'autre de la membrane (concentration d'équilibre) à laquelle correspond un potentiel déterminé (potentiel d'équilibre).

Le **potentiel d'équilibre E_x** de l'ion «X» entre l'intérieur (i) et l'extérieur (e) de la membrane cellulaire est calculé d'après l'équation de Nemst :

$$E_x = \frac{R \cdot T}{F \cdot z_x} \cdot \ln \frac{(X)_e}{(X)_i} \ (V) \qquad [1.17]$$

R étant la constante des gaz (8,314 J • K^{-1} • mol^{-1}), T la température absolue (dans le corps = 310 K), F la constante de Faraday, c'est-à-dire la charge par mole (= 9,65 • 10^4 A • s • moi'"), zJa charge de l'ion (+1 pour le K^+, +2 pour le Ca^{2+}, -1 pour le Cl- etc.), In le logarithme naturel et (X) la concentration « effective » (= activité, p. 376) de l'ion X. A la température du corps (310 K), R • T/F = 0,0267 V-'. Si l'on transforme $\ln(X)_e/(X)_i$ en $-\ln(X)_i/(X)_e$, V en mV et In en log (p. 380 et's.), **l'équation de Nemst** peut alors s'écrire d'après l'équation 1.17 :

$$E_x = -61 \cdot \frac{1}{z_x} \cdot \log \frac{(X)_i}{(X)_e} \ (mV) \qquad [1.18]$$

Par ex., si l'ion «X» est le K^+ et si $(K^+)_i$ = 140 et $(K^+)_e$ = 4,5 mmol/kgH_2O, alors le potentiel d'équilibre du K^+ est :

$$E_K = -61 \cdot 1 \cdot \log 31 = -91 \text{ mV.}$$

Si la membrane est seulement perméable aux ions K^+, alors le **potentiel membranaire E_m** est égal à cette valeur de -91 mV c'est-à-dire que $E_m = E_K$ **(A1)**.

Lorsque le potentiel d'équilibre est atteint, la quantité d'ions qui se déplacent selon le gradient chimique dans une direction donnée est égale à la quantité d'ions repoussés dans l'autre sens par le potentiel électrique. Le **potentiel électrochimique** (E_m - E_x, encore appelé force électrochimique, bien qu'il ne s'agisse pas d'une force physique) est aussi presque nul, de même que la somme des deux courants ioniques appelée **courant ionique net (I_x)**.

Pour la «perméabilité» d'une membrane aux ions, on utilise à la place du coefficient de perméabilité P (voir éq. 1.5, p. 22), le terme de **conductance g_x** (dépendante de la concentration, S • m^{-2}) (conversion, eq. 1.9 p. 22). Elle tient compte de la surface membranaire et est influencée par la conductance électrique G (S) (= l/résistance[l/iï].)

La **loi d'Ohm** pour le courant ionique net/surface membranaire I_x (A • irr^2) s'écrit donc :

$$I_x = g_x \cdot (E_m - E_x) \qquad [1.19]$$

\est différent de zéro lorsque le potentiel membranaire E_m se déplace vers le potentiel d'équilibre E_x. Cela se produit par ex. lorsque la Na^+-K^+-ATPase (électrogène ! p. 26) est temporairement activée (hyperpolarisation, A2) ou encore lorsque la membrane cellulaire n'est plus perméable aux ions K^+ mais le devient pai ex. aux ions $Na^{4'}$ (dépolarisation, A3) et aux ions Cl^-. Si la membrane est perméable à d'autres ions, alors cette relation permet de déterminer la part respective de chaque conductance individuelle g_K, g_{Na} et g_{Cl} dans la conductance membranaire totale (g_m), et donc l'importance de la *conductance fractionnelle* f Celle-ci se calcule selon la formule :

$$f_x = g_x/g_m \qquad [1.20]$$

Lorsque les conductances fractionnelles et les potentiels d'équilibre (éq. 1.18) des ions impliqués sont connus, E_m se calcule ainsi :

$$E_m = E_K \cdot f_K + E_{Na} \cdot f_{Na} + E_{Cl} \cdot f_{Cl} \qquad [1.21]$$

Si l'on met des valeurs réelles dans l'équation 1.21 par ex. celles d'une **cellule nerveuse au repos** (f = 0,90, f_N = 0,03, f_{Cl} = 0,07 ; E_K = -90 mV, E_{Na} = +70 mV, E_{Cl} = -83 mV) on obtient un **E_m de -85 mV.** Le calcul de E_m - E_K donne une force motrice de +5 mV pour le K^+, de -145 mV pour le Na^+ et de -2 mV pour le Cl^-, ce qui signifie que le K^+ s'écoule hors de la cellule avec une faible force motrice (mais avec g élevée) et que le flux de Na^+ en dépit d'une

A. Potentiel électrochimique (E_m-E_k) et flux ionique

Equation de Nernst

$$E_K = 61 \cdot \log \frac{140}{4{,}5} = -91\ \text{mV}$$

$[K]_e$ = 4,5 mmol/l

$[K]_i$ = 140 mmol/l

K^+ — K^+

$(E_m - E_k) = 0$

Flux net $I_k = g_k \cdot (E_m - E_k)$

1. $E_m = E_k$

Extérieur (+) (−) Intérieur

E_m

Equilibre $I_k = 0$
(sortie de K^+ = entrée de K^+)

2. Hyperpolarisation
(par ex. Na^+-K^+-ATPase très active)

$[K]_e = 4{,}5$ $[K]_i = 140$

$3Na^+$ $2K^+$

$E_m - E_k$ = négatif

K^+

(+)↑ (−)

Entrée nette de K^+
(I_K négatif)

3. Dépolarisation
(par ex. entrée de Na^+)

$[K]_e = 4{,}5$ $[K]_i = 140$

Na^+

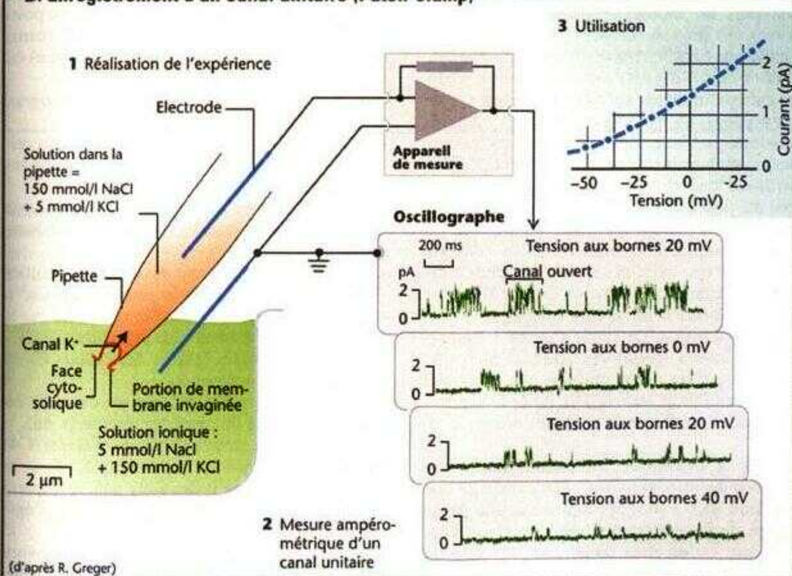
$E_m - E_k$ = positif

K^+

(+)↓ (−)

Sortie nette de K^+
(I_k positif)

B. Enregistrement d'un canal unitaire (Patch-clamp)



(d'après R. Greger)

force motrice élevée ne pénètre dans la cellule qu'en faible quantité tandis que g_{Na} et donc f_{Na} sont faibles pour la cellule au repos. Lorsque le canal Na^+ s'ouvre consécutivement à un potentiel d'action (p. 46) alors I_{Na} augmente énormément.

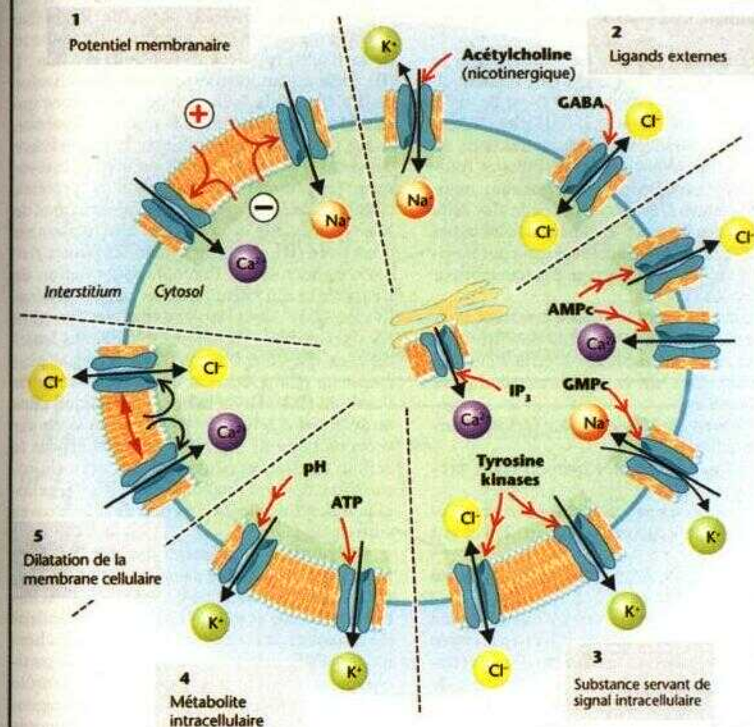
Le potentiel, que l'on peut comparer d'une certaine manière au transport ionique, agit comme une force pour chasser d'autres cations et anions à travers la membrane (« électrodiffusion », p. 22) lorsque celle-ci leur est perméable. En conséquence, le potentiel de diffusion au K^+ entraine le Cl- hors de la cellule et ce jusqu'à ce que $E_{Cl} = E_M$, ce qui signifie d'après l'éq. 1.18 que la concentration intracellulaire en Cl^- est abaissée de 1/25 par rapport à la concentration extracellulaire (donc distribution passive du Cl" entre les milieux intra- et extracellulaires). Dans l'exemple ci-dessus cela signifie assurément qu'une petite force motrice s'exerce du milieu intra- vers le milieu extracellulaire ($E_m - E_{Cl}$ = -2 mV) ; force motrice qui fait que le Cl^- va se concentrer dans le cytosol de manière plus élevée que suite à une distribution passive (E_{Cl} = E), il est donc inclus dans la cellule de manière active (donc distribution active du Cl"), par ex. grâce à un symport-NaCl par transporteur (p.29B).

Pour le transport des ions la membrane possède plus ou moins de **canaux** spécifiques (pores), tels ceux au Na^+, Ca^{2+}, K* ou Cl", ce qui signifie que la conductance de la membrane cellulaire (voir ci-dessus) est déterminée à partir des canaux ioniques spécifiques ouverts et de leur nombre. La technique du patch-clamp ou technique par électrode de succion (voir ci-dessous) a rendu possible la mesure directe du *flux ionique à travers un canal unitaire* (B). Il a ainsi été possible de démontrer que la conductance de la membrane n'existe pas parce que les canaux ioniques sont plus ou moins ouverts mais parce que ceux-ci sont en moyenne souvent ou rarement ouverts, ce qui signifie que leur **probabilité d'ouverture** détermine la perméabilité ionique. Le canal s'ouvre fréquemment en salves répétitives (B2), si bien que l'ouverture d'un canal unitaire, qui s'accompagne d'un flux d'environ dix mille ions à travers celui-ci, ne dure que quelques ms.

Dans la **technique du patch-clamp** une électrode de verre possède à son extrémité une ouverture (0,3-3 u,m) appliquée sur une petite portion de la membrane cellulaire *(patch)* ne possédant qu'un seul canal (ou très peu de canaux). Le petit bout de cellule reste partie intégrante de la membrane cellulaire, ou, comme cela est illustré en **Bl,** est arraché de manière à être étudié de manière isolée. Pour un potentiel de membrane donné (potentiel imposé = voltage *clamp),* il est alors possible de mesurer à chaque fois le courant unitaire correspondant et ainsi de tracer la courbe *courant/potentiel (courbe I/V,* B3) dont la pente correspond à la conductance du canal isolé (v. éq. 1.18). Le potentiel auquel (l'extrapolation de) la courbe coupe l'axe des X (I = 0) est le *potentiel d'inversion.* À partir de cette valeur, il est possible de déterminer les ions responsables du courant I. Dans l'exemple **B,** le potentiel d'inversion est de -90 mV. Il existe alors un gradient électrochimique pour K^+ et Na^+ et E_K se situe à -90 mV pour ce gradient tandis que E_{Na} est à +90 mV. Le canal est donc exclusivement perméable aux ions K^+ et ne l'est pas par ex. aux ions Na^+. En outre, les types de canaux présents peuvent être différenciés par l'ajout *d'inhibiteurs* ou de *bloqueurs* spécifiques des canaux.

L'état d'ouverture des canaux ioniques peut être **contrôlé** (C) de différentes manières, à savoir par :
- l'importance *du potentiel de membrane* (par ex. par les canaux *W,* Ca^{2+} et K^+ dans les nerfs et les fibres musculaires; **Cl** par ex. p. 46 et 50),
- des substances provenant de l'extérieur et qui se lient au canal (*ligands*, C2), comme par ex. l'acétylcholine au niveau de la membrane postsynaptique d'une synapse cholinergique (canal cationique), le glutamate (canal cationique) ou la glycine et la GABA (canal Cl"),
- le moyen d'une *substance* servant de *signal intracellulaire* (C3) comme
  - l'AMPc (par ex. dans les canaux Ca^{2+} des cellules myocardiques ou le canal Cl" dans les épithéliums),
  - le GMPc (par ex. les effets muscariniques de l'acétylcholine ou par l'excitation des bâtonnets),
  - l'IP (par ex. ouverture des canaux ioniques Ca^{2+} intracellulaires liés au réservoirs de $Ça^{21}$),
  - le moyen des petites protéines G (par ex. le canal Ca^{2+} de la membrane cellulaire),
  - les tyrosinekinases (par ex. les canaux **Cl'** et K^+ lors de l'apoptose) ou
  - le moyen même du Ca^{2+} (par ex. canal ***K**** ou degré d'activité du canal Na^+ rapide, p. 46).
- le moyen d'un *métabolite intracellulaire* (C4) comme l'ATP (par ex. les canaux K^+ dans le cœur et les cellules B des îlots pancréatiques) ou des ions H^+ (par ex. les canaux K^+ dans l'épithélium rénal),
- une action directe ou indirecte (?) à travers *l'état d'étirement* (C5) de la membrane cellu-

C. Commande des canaux ioniques



laire (par ex. par les canaux Ca^{2+} dans les fibres musculaires lisses ou d'une manière plus générale par les canaux K^+ et Cl^- lors de gonflement cellulaire).

Rôle des ions Ca^{2+} dans la régulation cellulaire

La concentration des ions Ca^{2+} libres, dans le liquide interstitiel, **$[Ca^{2+}]_e$**, est d'env. 1,3 mmol/1. Sa valeur dans le cytosol, **$[Ca^{2+}]_i$**, est de 10^4 à 10^5 fois plus faible (env. 0,1-0,01 u.moVl), car les ions Ca^{2+} sont transportés activement du cytosol vers les réservoirs intracellulaires (réticulum endoplasmique (p. 17 A), vésicules, mitochondries, noyau?) ou vers l'extérieur. Ces deux mécanismes se font par transport actif primaire (*Ca^{2+}-ATPase*) et aussi simultanément par transport actif secondaire (échange par transporteur $Ca^{2+}/3Na^+$) (Al).

Grâce aux *canaux Ca^{2+}*, $[Ca^{2+}]$ peut augmenter, par **entrée de Ca^{2+}** provenant des réservoirs de Ca^{2+} et aussi de l'espace extracellulaire (A2). Les canaux Ca^{2+} de la membrane cellulaire s'ouvrent par ex.

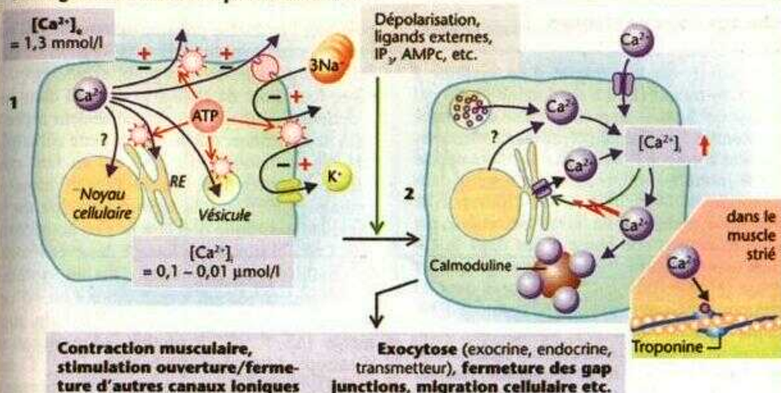
- par le moyen de *dépolarisation* (cellules nerveuses ou musculaires),
- par des *ligands* externes (par ex. via la protéine G_0 ; p.274),
- par le moyen de *«substance signal intracellulaire»* comme l'IP, ou l'AMPc (p. 274 et ss.) comme
- par étirement de la membrane cellulaire ou par signal thermique.

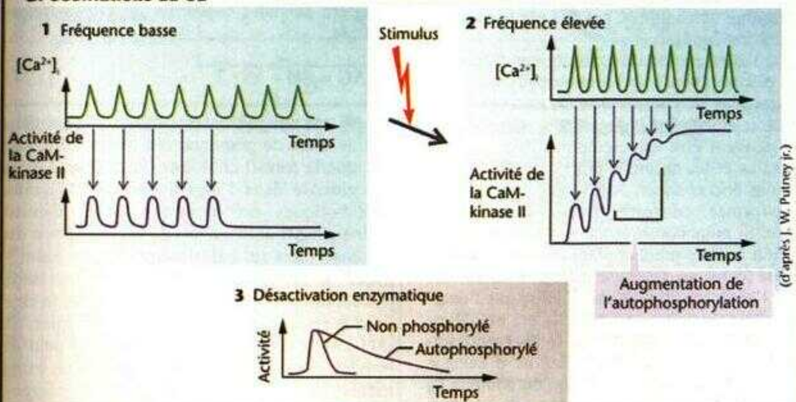
Les canaux Ca^{2+} des réservoirs s'ouvrent grâce à une augmentation locale de $[Ca^{2+}]_i$ (par entrée de *Ça^2* de* l'extérieur à la manière d'une «étincelle» ou «trigger») et par l'intermédiaire **de** l'inositoltriphosphate *(IPp* A2 et p. 276).

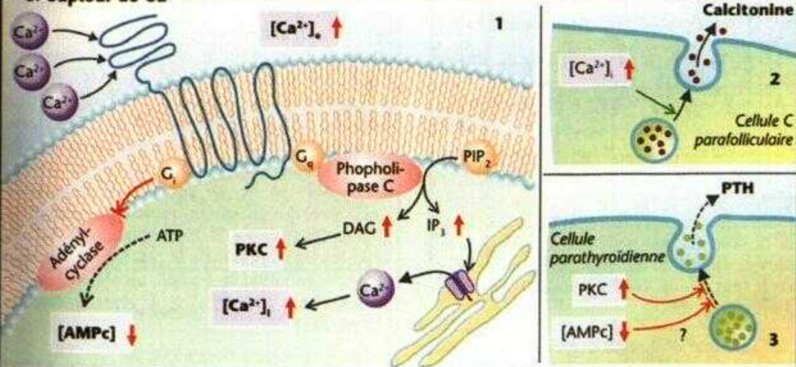
L'élévation de $[Ca^{2+}]_i$ est un signal pour de nombreuses et importantes fonctions cellulaires (A). Il intervient dans la contraction des cellules musculaires suite à l'exocytose de neurotransmetteurs dans la terminaison nerveuse présynaptique, dans l'exocytose hormonale des cellules endocrines ou neurocrines, dans la stimulation de quelques cellules sensorielles et dans différentes cellules où il ferme les gapjunctions (p. 19 C) et ouvre les canaux à d'autres ions, dans la migration des leucocytes et des cellules tumorales (p. 30), dans l'activité des thrombocytes comme dans la mobilité des spermatozoïdes. Une partie de ses effets s'effectue par l'intermédiaire de la **calmoduline.** L'élévation de $[Ca^{2+}]$ provoque la liaison de la calmoduline à 4 ions Ca^{2+} (**A2**). Le *complexe calmoduline-Ca^2** active de nombreuses enzymes comme la CaM-kinase II (voir ci-dessous) et provoque la contraction de la musculature lisse par l'intermédiaire de la kinase des chaînes de myosine légère (KCML ou MLCK : **myosine** light chain kinase, P.70).

De nombreuses cellules répondent à un signal ou une hormone par toute une série d'augmentations brèves, avec retour périodique de la $[Ca^{2+}]$ appelées **oscillations de** [Ça^{21}] (B). Dans ce cas, ce n'est pas la valeur absolue de *[Ça^2*]* mais *lufréquence* des oscillations qui sert de signal quantitatif à la réponse cellulaire. Ainsi, par ex. la protéine-kinase II-calmoduline dépendante (CaM-kinase II) est activée brièvement (et phosphoryle seulement sa protéine cible) par de *basses fréquences* de variations de **$[Ca^{2+}]_i$**, mais elle est aussi très vite totalement désactivée **(Bl,** 3). Inversement les *hautes fréquences* accroissent l'autophosphorylation de l'enzyme ce qui ralentit de plus en plus sa désalivation (B3). Ainsi l'activité enzymatique entre les signaux-$[Ca^{2+}]_i$ diminue toujours plus lentement ce qui veut dire que chaque signal plus ample de $[Ca^{2+}]$ conduit à une sommation de l'activité (B2). De la même manière que dans un potentiel d'action (p. 46) la transmission par «tout ou rien» de l'information digitale pour la cellule est fréquence-dépendante, très clairement fonction de l'amplitude de la $[Ca^{2+}]_i$, celle-ci pouvant fluctuer en fonction de nombreuses autres grandeurs.

La concentration extracellulaire en Ca^{2+} **$[Ca^{2+}]_e$** qui joue un rôle dans la coagulation sanguine, dans l'ossification comme dans l'excitabilité nerveuse et musculaire est une grandeur rigoureusement contrôlée (p. 290) par des hormones (PTH, calcitriol, calcitomne) ; elle participe aussi rétroactivement à son propre contrôle (p. 290). Les **récepteurs** participant à la régulation du Ça^2* sont des protéines membranaires capables de détecter la valeur de la $[Ca^{2+}]_e$ à la surface cellulaire et qui libèrent dans la cellule (par l'intermédiaire d'une protéine G) de l'IP_3 intracellulaire + DAG (diacylgiycérol) en tant que second messager **(Cl** et p 274 et ss.). Dans les cellules parafolliculaires, l'IP_3 induit une augmentation du $[Ca^{2+}]_i$, lequel entraîne l'exocytose de la $[Ca^{2+}]_c$ liée à la calcitonine (C2). Au contraire, dans les cellules parathyroidiennes un niveau élevé de $[Ca^{2+}]_e$ diminue la répartition du $[Ca^{2+}]_e$-PTH dépendant ; ceci se produit grâce au DAG et à la protéine kinase C (PKC), de même éventuellement que par l'intermédiaire de la concentration en AMPc (via la protéine G, p. 274) (C3). On rencontre également des récepteurs au *Ça^2** dans les ostéoclastes et dans les épithéliums du rein et de l'intestin.


A. Régulation cellulaire par les ions Ca²⁺
[Ca²⁺]ₑ = 1,3 mmol/l
1
Ca²⁺
ATP
3Na⁺
K⁺
?
Noyau cellulaire
RE
Vésicule
[Ca²⁺]ᵢ = 0,1 – 0,01 µmol/l
Dépolarisation, ligands externes, IP₃, AMPc, etc.
2
Ca²⁺
[Ca²⁺]ᵢ
Calmoduline
dans le muscle strié
Troponine
Contraction musculaire, stimulation ouverture/fermeture d'autres canaux ioniques
Exocytose (exocrine, endocrine, transmetteur), fermeture des gap junctions, migration cellulaire etc.


B. Oscillations du Ca²⁺
1 Fréquence basse
[Ca²⁺]ᵢ
Activité de la CaM-kinase II
Temps
Stimulus
2 Fréquence élevée
[Ca²⁺]ᵢ
Temps
Activité de la CaM-kinase II
Temps
Augmentation de l'autophosphorylation
3 Désactivation enzymatique
Activité
Non phosphorylé
Autophosphorylé
Temps
(d'après J. W. Putney jr.)


C. Capteur de Ca²⁺
Ca²⁺
[Ca²⁺]ₑ
1
Gᵢ
Gq
Phopholipase C
PIP₂
Adénylcyclase
ATP
DAG
IP₃
PKC
Ca²⁺
[Ca²⁺]ᵢ
[AMPc]
Calcitonine
[Ca²⁺]ᵢ
2
Cellule C parafolliculaire
PTH
Cellule parathyroïdienne
PKC
[AMPc]
?
3

Échan9es énergétiques

L'énergie (J) est la capacité d'un système à fournir du travail (J). La production de travail suppose qu'il existe au préalable une **différence de potentiel** (= chute de potentiel ; ce terme pas vraiment correct à l'évidence est encore appelé «force motrice») qui trouve son origine dans l'agitation de la matière. Cette différence de potentiel se traduit par un travail mécanique, par ex. la hauteur d'une chute d'eau dans le cas d'une usine hydromotrice, par la tension ou le voltage (V) dans un travail électrique et dans les reactions chimiques, par un changement d'enthalpie (AG [J • mol-'], v. ci-dessous). Pour déterminer la *quantité de travail* produite, on doit multiplier la différence de potentiel *(faneur d'intensité)* par le *facteur de capacité correspondant* ainsi la hauteur de la chute d'eau par la force liée au poids de l'eau [N], la tension par le nombre de charge [C] et AG par la quantité de matière [mol].

La vie est impossible sans apport d'énergie. Les plantes tirent leur énergie du rayonnement solaire pour transformer le CO, atmosphérique en O_2 et en composés organiques. Ces composés peuvent être directement utilisés par les humains et les animaux pour compléter leurs besoins énergétiques. Ainsi l'énergie peut être transformée, convertie d'une forme en une autre. Si nous considérons une telle transformation comme prenant place dans un **système fermé** (échange d'énergie mais non de matière avec l'environnement), on peut dire que l'énergie totale demeure constante. Ceci est décrit dans le **premier principe de la thermodynamique** qui dit que la variation d'énergie interne, c'est-à-dire la variation du contenu en énergie (AU) d'un système, par ex. une réaction chimique, est égale à la somme du travail reçu (+W) ou cédé (-W) et de la chaleur dégagée (-Q) ou reçue (+Q) respectivement.

AU = Q - W [J] (travail fourni, chaleur reçue) [1.22]

AU = W - Q [J] (travail reçu, chaleur fournie) [1.23]

Dans toutes les réactions chimiques, il y a production de chaleur. Cela signifie que la chaleur produite par la transformation d'une substance en une autre est toujours la même, quelle que soit la voie utilisée pour ces reactions et que celles-ci aient lieu dans un système fermé ou ouvert (par ex. un système biologique ; valeur calorifique, p. 228).

La quantité d'énergie à pression constante s'appelle la *variation d'enthalpie AH.* (C'est pourquoi l'ensemble pression-volume-travail est pris en considération : AH = AU + p • AV.) AH est négatif dans les *reactions exothermiques* (avec fourniture de chaleur) et positif dans les *réactions endothermiques* (avec chaleur reçue). Afin de déterminer quelle part de cette enthalpie AH est réellement utile (par ex. en tant que «force» motrice dans une réaction chimique = enthalpie *libre,* AG), le **second principe de la thermodynamique** doit être pris en considération. Celui-ci stipule que lorsque des événements se produisent spontanément dans un système fermé, le degré de «désorganisation» ou «d'organisation» de ce système, appelé **entropie,** augmente (AS > 0). Le produit «augmentation d'entropie • température absolue» (AS • T) est égal à la chaleur dissipée durant un tel processus.

Ainsi **l'enthalpie libre AG** se calcule de la manière suivante *(équation de Gibbs-Helmholtz) :*

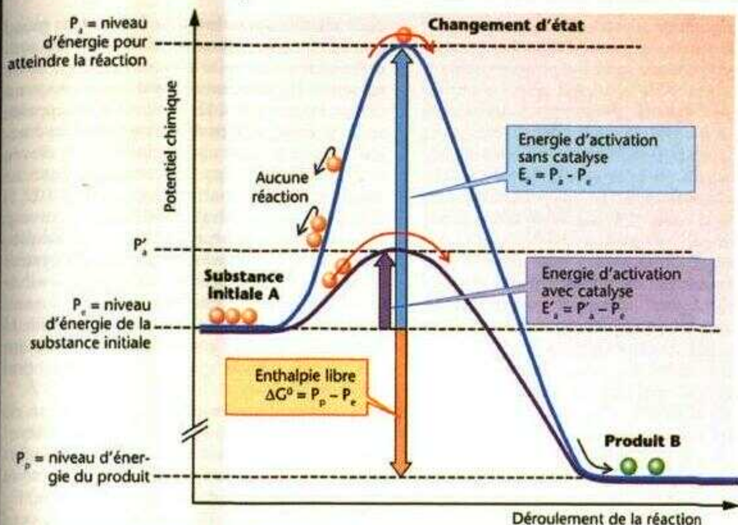
$$\Delta G = \Delta H - \Delta S \cdot T \qquad [1.24]$$

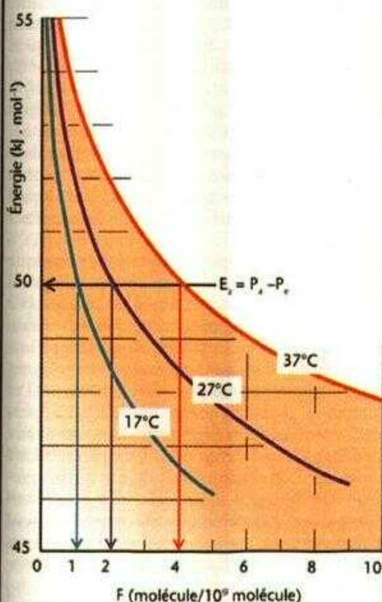
Si AS est voisin de zéro, AG et AH sont du même ordre de grandeur, et l'on peut dire par **ex.** que le travail chimique de la dégradation du glucose dans l'organisme par des voies métaboliques est identique à la quantité d'énergie AH obtenue lors de la combustion du glucose dans un calorimètre (valeur calorifique; p. 228). L'équation [1.24] définit aussi les conditions dans lesquelles une réaction chimique spontanée peut par ex. se dérouler. Si AG < 0, la réaction est *exergonique* et peut se produire spontanément sans intervention extérieure ; quand AG > 0, la réaction est *endergonique* et ne peut s'effectuer spontanément sans fourniture additionnelle d'énergie. Une réaction peut aussi être exergonique (AG < 0) bien qu'elle soit endothermique (AH > 0), en particulier si l'organisation interne des composants AS est très grande (positive), car (AH - AS • T) devient < 0, par ex. lors d'une dissolution endothermique de cristaux de NaCl dans l'eau.

AG est dépendant de la concentration et s'obtient en tenant compte de *Y enthalpie libre standard* AG° et de la concentration *actuelle* (véritable) des différentes substances participant à la réaction. (Pour la détermination de AG° de tous les intervenants de la réaction, on choisit une concentration de 1 mol/1, un pH de 7,0, T = 298 K et p = 1013 hPa). Si la réaction étudiée est par ex.:



$$A \rightleftharpoons B + C \qquad [1.25]$$





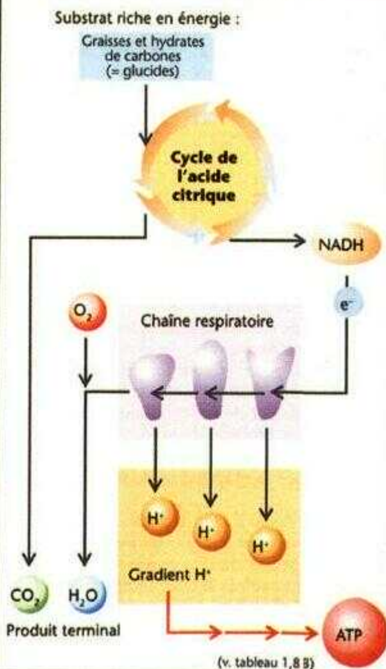


Tableau 1.19 **Échanges énergétiques**

(où A = substrat de départ et B et C sont les produits de la réaction), alors AG° peut être transformé en AG comme suit :

$$\mathbf{AG = \Delta G^0 + R \cdot T \cdot In \frac{(B) \cdot (c)}{(A)}} \quad [1.26]$$

ou (pour 37 °C) :

$$AG° + 8{,}31 \cdot 310 \cdot 2{,}3 \cdot \log \frac{l\hat{\imath}\hat{\imath}'\backslash \cdot (C)}{(A)} \; [J \cdot mol^{-1}] \quad [1.27]$$

Si l'on suppose par ex. que AG° d'une réaction est de +20 kJ • **mol**$^{-1}$ (réaction endergonique), AG devient < 0 (réaction exergonique) si le produit [B] . [C] devient 10^4 fois plus petit que [A]:

$$AG = 20000 + 5925 \cdot \log 10^{-4} = -3{,}7\ kJ \cdot mol-' \quad [1.28]$$

Dans ce cas, le produit A est transformé en produits B et C (la réaction se fait vers la droite).

Si pour la même reaction ([B] • [C])/[A] = 4,2 • 10^{-4}, AG devient nul et la réaction s'équilibre (pas de reaction visible). Le rapport ainsi obtenu est appelé constante **d'équilibre** K de la réaction. En utilisant l'équation 1.26, K peut être transformé en AG° et vice versa selon la relation suivante :

$$0 = \Delta G^0 + R \cdot T \cdot \ln K_{eq} \text{ ou}$$
$$\Delta G^0 = -R \cdot T \cdot \ln K_{eq} \quad [1.29]$$

ou

$$K_{eq} = e^{-\Delta G^0/(R \cdot T)} \quad \mathbf{[1.30]}$$

Si finalement le rapport ([B] . [C])/[A] > 4,2 • 10^{-4}, alors AG > 0 et la réaction se déplace vers la gauche, en conséquence le produit A est formé à partir de B et C.

La valeur de AG indique le sens de la réaction et permet de mesurer *la distance qui la sépare de son point d'équilibre.* Comme AG dépend de la concentration et que dans un système ouvert (voir ci-dessous) AG est très négatif et détermine les produits de la réaction (par ex. à travers les nombreuses voies du métabolisme), en conséquence la réaction se poursuit d'elle-même.

Le niveau de AG", qui représente la différence des niveaux d'énergie *(*= potentiel chimique) entre le produit (P) et son substrat (P_e) (A), ne donne toutefois aucune indication sur la vitesse **de** la réaction. Même si AG° < 0, la reaction peut être extrêmement lente. Sa vitesse dépend aussi de la quantité d'énergie nécessaire pour l'élaboration des produits *intermédiaires* de la réaction, pour lesquels AG est plus grand que celui de la *substance initiale* ou des produits terminaux de la réaction (A, P_a), et du niveau de P . La quantité d'énergie nécessaire à cette transformation (E_a = P_a - P_e) est appelée seuil ou **énergie libre d'activation.** Cette énergie potentielle est généralement si élevée (» 50 kJ • mol^{-1}) que la quantité utilisée ne représente qu'une part minuscule (F » 10-" !) des molécules substrat (A, **B),** dont le niveau individuel d'énergie est de manière fortuite plus élevé que P , qui représente la valeur moyenne de toutes les molécules substrats. F *dépend de la température* (B). Une diminution/augmentation de 10 °C diminue/augmente F (et donc la vitesse de réaction) généralement d'un facteur 2-4, ce qui signifie que le $\mathbf{Q_{10}}$ de la réaction passe de 2 à 4.

Tandis que la valeur de E_a est élevée dans de nombreuses réactions non catalysées, le développement **d'enzymes** qui, en tant que catalyseurs biologiques, ont accéléré énormément la vitesse des reactions et diminué de beaucoup E_a, est un facteur clé de l'évolution (A). En accord avec *Arrhenius,* la constante d'équilibre k [s^{-1}] d'une reaction unimolaire est proportionnelle à $e^{-E/(R \cdot T)}$ g, par conséquent E_a d'une reaction unimolaire est diminuée de moitié par une enzyme par ex. de 126 à 63 kJ • mol^{-1}, alors la constante d'équilibre à la température de 310 K (37 °C) augmente d'un facteur e$^{-63000/(8,31}$ TM>/ e-]26tioo/(«n uni donc k est multiplié par 4 • 10"'. En d'autres termes, le temps pour que 50% de la substance soit métabolisée (t"^{2}) passe par ex. de 10 ans à 7 ms dans ce cas ! La valeur de k est égale au produit [constante d'équilibre (s^{-1}) • concentration des substances de départ (mol • L')] et traduit l'irréversibilité de la réaction [mol • l^{-1} • s^{-1}].

Le second principe de la thermodynamique stipule également que dans un système fermé, et l'univers est un système fermé au sens propre du terme, il y a perte continuelle d'énergie libre, la somme de tous les systèmes conduisant à une augmentation du hasard et des désordres. Toutefois, l'organisme est un système **ouvert,** et comme tel il peut acquérir de l'énergie et permettre ainsi la délivrance de produits terminaux du métabolisme. L'entropie d'un système fermé constitué d'un organisme et de son environnement augmentera, alors que, non seulement l'organisme «système ouvert» considéré seul maintiendra son entropie constante mais pourra éventuellement la diminuer par dépense d'enthalpie libre.

Les exemples peuvent se voir dans l'établissement de gradients osmotiques ou de différences de pression à l'intérieur du corps. Alors

qu'un système fermé se caractérise par une entropie maximale, des réactions équilibrées (avec réactions réversibles) et un travail performant, le corps humain, en tant que système ouvert, est capable de développer un travail continu avec un minimum d'entropie. Peu de processus à l'intérieur du corps atteignent un véritable équilibre (par ex. la reaction $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$) ; la plupart d'entre eux (par ex. les réactions enzymatiques, le potentiel cellulaire, etc.) sont en **équilibre instable** ou **à l'état stable.** De telles réactions enzymatiques sont en général *irréversibles* (par ex. à cause de l'excrétion des produits terminaux). La réversibilité de la «transformation» des cellules germinales en cellules adultes est bien évidemment impossible.

A l'état stable, *Voilure (vitesse de réaction)* de la réaction et non son équilibre est sans importance. La *régulation* des fonctions corporelles peut s'effectuer en modifiant le déroulement de la réaction et sa vitesse.

Certaines réactions sont si lentes, que ni l'enzyme ni l'abaissement de la concentration du produit ne suffisent pour obtenir l'énergie nécessaire. Dans ce cas, la réaction doit faire appel à de l'énergie venant de l'extérieur, par ex. l'apport supplémentaire d'un groupement phosphate « activé » de haut niveau énergétique ce qui nécessite un apport élevé de P_c. L'abondance universelle d'enthalpie libre dans les organismes est liée à la présence **d'adénosine triphosphate** ou **ATP.** C'est un produit du métabolisme dont l'énergie chimique provient du métabolisme des nutriments (C). L'ATP provient principalement de **l'oxydation** de molécules biologiques comme par ex. le glucose. L'oxydation représente dans ce cas une *perte d'électrons* des liaisons relativement riches en énergie (= réduction) des hydrates de carbones. Les produits terminaux de la réaction sont le CO, et l'H,0. Cette oxydation (déplacement d'électrons) intervient dans différents processus de l'organisme et permet à une partie de l'énergie rendue libre par cette réaction de participer à la formation d'ATP : **réactions couplées** (C et

■ L'enthalpie libre ΔG^0 de **l'hydrolyse de KATP**



$$ATP \rightleftharpoons ADP + P \quad [1.31]$$

avoisine -30,5 kJ • mol^{-1}. Comme le montre l'équation 1.27, AG augmente dans l'équation 1.31 quand le rapport (ADP) . $(P_i)/(ATP)$ est plus petit que la constante d'équilibre K_e de **la** reaction d'hydrolyse de l'ATP. La richesse en ATP des cellules donne un AG d'environ -46 à -54 kJ · mol^{-1}.

Les substances ayant un AG° significativement plus élevé comme la *créatine phosphate* ou phosphagène (-43 kJ • mol^{-1}), peuvent *produire* de l'ATP à partir d'ADP et de P. D'un autre côté, l'abondance universelle de l'ATP peut être utilisée pour la formation d'autres composés riches en énergie (par ex. UTP, GTP, glucose-6-phosphate, etc.) de niveau énergétique moindre que l'ATP mais cependant encore relativement élevé.

L'énergie libérée lors de l'hydrolyse de l'ATP permet des centaines de réactions dans l'organisme, par ex. le transport actif de substances à travers les membranes, la synthèse protéique, la contraction musculaire. Grâce à l'énergie produite par toutes ces reactions, des ordres sont donnés aux cellules et à l'organisme tout entier. Ainsi, le maintien de la vie est assuré grâce à la diminution de l'entropie du corps au détriment d'une augmentation de l'entropie de l'univers.

Constitution et fonctionnement de la cellule nerveuse

Une cellule nerveuse répond à un stimulus par une modification de ses propriétés membranaires (p. 32). Il existe deux sortes de cellules excitables à savoir des *cellules nerveuses,* qui transmettent des influx qu'elles sont susceptibles de modifier au niveau des liaisons intercellulaires et des *cellules musculaires* qui se contractent de manière autonome en réponse à ces influx (p 59).

Le système nerveux humain est constitué de plus de 10'° cellules nerveuses (neurones). Le **neurone** (Al) est *l'unité structurelle et fonctionnelle du système nerveux.* De manière habituelle, un neurone (motoneurone) présente un corps cellulaire *(soma)* et possède aussi, comme la plupart des autres cellules (p. 8 et ss.) un noyau cellulaire, des mitochondries (A2) etc. et en plus des *neurofibrilles* et des *neurotubuîes.* Le neurone présente deux types de prolongements, les *dendrites* et *l'axone (neurite)* (Al). Grâce aux dendrites, semblables aux ramifications d'un arbre, le neurone (excitateur ou inhibiteur) reçoit des signaux *afférents* provenant d'autres neurones (plus d'un millier) lesquels déterminent sur la membrane cellulaire du corps somatique un *signal somme.* L'axone prend naissance au niveau du *collet* du soma cellulaire et a pour but de transmettre le signal nerveux *efférent* jusqu'à des *effecteurs* éloignés (cellules musculaires ou glandulaires) de même que vers les neurones qui lui font suite. Il existe souvent sur son parcours des ramifications *(collatérales)* lesquelles propagent le signal à leurs extrémités. Lorsque l'ensemble des signaux reçus au niveau du corps somatique dépasse une valeur seuil, un potentiel **d'action** se propage le long de l'axone (p. 46) jusque vers les *boutons synoptiques* (Al,3) et est transmis à la synapse suivante.

On peut observer, partant de l'appareil de Golgi (p. 13 F) du corps somatique vers les terminaisons dendritiques et axonales, un **courant de transport axoplasmique** *rapide* (40 cm/j) de petites vésicules de protéines, de lipides, de sucres, de médiateurs chimiques etc. Ce transport *antérograde* se fait le long de neurotubules à l'aide de protéines semblables à de la myosine, appelées *kinésines* et en présence d'ATP (voir aussi p. 16). Il existe également un transport *rétrograde* (de la périphérie vers le corps somatique, de l'ordre de 25 cm/j) appelé NGF (nerve growth factor) mais véhiculant également des virus comme celui de l'herpès, de la poliomyélite ou la toxine tétanique etc. Le transport axonal *lent* (environ 1 *mm/])* exerce un rôle dans la régénération des neurones ayant été accidentellement endommagés.

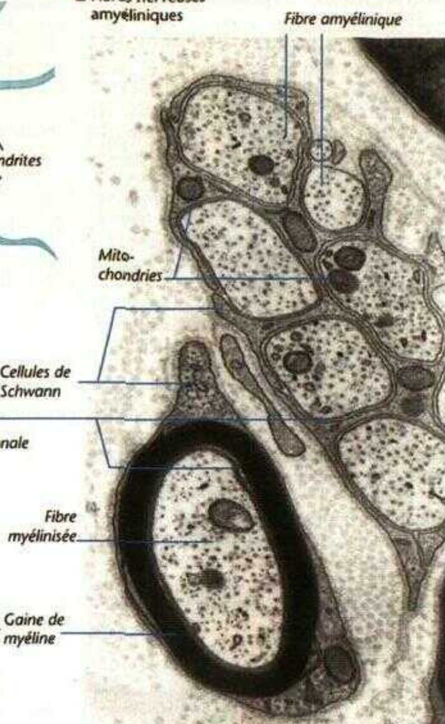
La membrane cellulaire du soma se prolonge au niveau de l'axone par l'axolemne (Al,2) lequel est environné dans le système nerveux central (SNC) par les **oligodendrocytes** (p. 338) et au niveau du système nerveux périphérique par les **cellules de Schwann** (Al,2) (l'axone + son enveloppe = fibre nerveuse). Dans un certains nombres de neurones, les cellules de Schwann forment un revêtement lipoprotéique de doubles couches concentriques autour de l'axone appelé **myéline** ou **gaine de myéline** (Al,2). Celle-ci joue le rôle *d'isolateur* pour les courants ioniques et est interrompue à intervalle d'environ 1,5 mm par les **nœuds de Ranvier** (Al). La **vitesse de conduction** dans les *fibres myélinisées* est relativement plus *élevée* que celle des *fibres amyéliniques.* Par ailleurs, cette vitesse est d'autant plus faible que le *diamètre* de la fibre nerveuse est petit (p. 49 C).

La **synapse** (A3) est la zone de jonction entre l'axone d'une cellule nerveuse et son effecteur ou un autre neurone (voir aussi p. 50 et ss.). Chez les mammifères, il n'y a pas de transmission électrique véritable au niveau synaptique (à de rares exceptions près), mais une **transmission chimique.** Ainsi, la transmission d'un signal électrique se fait par exocytose de *vésicules* de la **membrane présynaptique.** Le **transmetteur chimique (neurotransmetteur** ou **neuromédiateur)** libéré des vésicules présynaptiques va diffuser à travers *{'espace synoptique* (10-40 nm) vers la **membrane postsynaptique** ou il génère un nouveau signal électrique (A3). Il existe autant de récepteurs spécifiques au niveau de la membrane postsynapyique que de neurotransmetteurs libérés (par ex. l'acétylcholine au niveau du muscle squelettique) ou d'agents freinateurs (par ex. la glycine au niveau du SNC). Bien qu'il n'y ait pas de libération de neurotransmetteur au niveau de la membrane postsynaptique (à de rares exceptions près, voir par ex. p. 340), les synapses ne laissent passer le signal que de la membrane pré- vers la membrane postsynaptique ; elles ont une fonction de *valve unidirectionnelle,* fonction sans laquelle aucune transmission d'information cohérente ne serait possible. La synapse est aussi le site où la transmission neuronale de signaux peut être *modifiée* (accélérée ou ralentie) par d'autres éléments ner-

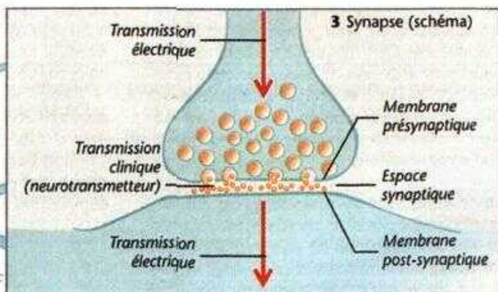
A. Constitution et fonctionnement de la cellule nerveuse

1 Neurone et synapse

Dendrites
Soma
Sommet axonal
Axone
Axolemme
Enveloppe neuronale
Nœud de Ranvier
Gaine de myéline
Noyau d'une cellule de Schwann
Collatérale
Terminaison présynaptique (bouton terminal)



(coupe en microscopie électronique, grossissement 1 : 22000. Cliché dû à l'amabilité du Dr Lauren A. Langford).



Potentiel membranaire de repos

On peut mesurer, au niveau de la membrane des cellules vivantes, un potentiel électrique E_m, qui, pour les cellules musculaires et les cellules nerveuses, est appelé *potentiel membranaire de repos* et dont la valeur, selon le type de cellules, est de l'ordre de -50 *à -100 mV (négatif à l'intérieur).* Le potentiel membranaire de repos tire son origine d'une *répartition inégale des ions* (B) entre le liquide intra- (LIC) et le liquide extra-cellulaire (LEC). Les phénomènes suivants contribuent à assurer ce potentiel membranaire de repos (voir aussi p. 32 et ss.) :

• **Le maintien de ce potentiel est assuré par des mécanismes ioniques :** grâce à la **Na^+-K^+-ATPase** (p. 26) le **Na^+** est repoussé en permanence hors de la cellule et le **K^+** est pompé à l'intérieur (A2) de telle manière qu'à l'intérieur de la cellule, la concentration en ions K^+ est environ 35 fois plus grande et que la concentration en ions Na^+ est par contre 20 fois plus faible qu'à l'extérieur de la cellule (B). Ces mécanismes de transport actif nécessitent de l'énergie qui est fournie sous forme d'ATP. Lors d'un manque d'énergie ou par suite d'un arrêt de la Na^+/K^+ ATPase les échanges ioniques et le potentiel membranaire disparaissent simultanément.

Alors que les ions diffusibles se distribuent passivement et irrégulièrement de part et d'autre de la membrane cellulaire *(équilibre de Gibbs-Donnan)*, au contraire la concentration des protéines amoniques et des phosphates du liquide intracellulaire ne change pratiquement pas (Al), ce qui conduit au principe de l'électroneutralité $(IC + Na^+)_{LIC} > (K^+ + Na^+)_{LEC}$ et $(Cl^-)_{LIC} < (Cl^-)_{LEC}$ Ceci n'a aucune importance quant à l'origine des potentiels de repos

• **La conductance sodique g_{Na} *est* faible au repos :** Dans les conditions de repos, la membrane cellulaire est *peu perméable* aux ions **Na^+** et aux ions Ca^{2+} (g_{Na} ne représente au repos que quelques pour cent de la conductance membranaire totale ; p. 32 et ss.), de telle sorte que le gradient de concentration de l'ion Na^+ (A3-A5) ne peut s'annuler à nouveau par rétrodiffusion de Na^+ dans la cellule.

• **La conductance potassique g_K est élevée :** La membrane cellulaire au repos est relativement *bien perméable* au **K^+** (environ 90 % de la conductance membranaire totale ; p. 32 et ss.). À cause du gradient de concentration élevé (point 1) les ions K^+ diffusent du LIC vers le LEC (A3). Du fait de la diffusion du **K^+**, la charge positive de ces ions conduit à une distension de charge *(potentiel de diffusion)* au niveau membranaire. Ce potentiel de diffusion augmente jusqu'à ce que le courant de sortie de l'ion K^+ mis enjeu par le gradient de concentration (voir ci-dessous) soit compensé par la montée du potentiel (A4) : le potentiel membranaire E_m = le potentiel d'équilibre du **K^+**, E_K (p. 32)

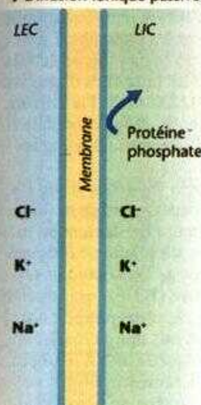
• **Répartition du Cl^-** : Comme la membrane cellulaire est aussi relativement perméable au ions **Cl'** (gci-de la cellule musculaire > à celui de la cellule nerveuse), le potentiel des ions Cl augmente simultanément si bien que ces ions sortent de la cellule (A4) contre un gradient de concentration (gradient chimique): ce mécanisme se poursuit jusqu'à ce que s'établisse une concentration intracellulaire des ions Cl" telle que le potentiel d'équilibre du Cl^-, $E_{Cl^-} = E_m$ (A5). Cette $(Cl^-)_{IC}$ peut être calculée par *V équation de Nernst* (p. 32 ; rel. 1.18 avec z = -1). Une telle répartition passive du Cl' entre LIC et LEC persisterait cependant si un mécanisme actif de transport des ions Cl" n'existait pas dans la cellule ; on peut donc conclure que le Cl^- est transporté contre un gradient électrochimique (la plupart du temps secondaire), donc à un transport actif d'ions Cl" (p. 34).

• **Pourquoi E_m est-il un peu plus négatif que E_K ?** Bien que la perméabilité aux ions **Na^+** et Ca^{2+} de la membrane cellulaire au repos soit très faible comparée à celle du K^+, des ions Na^{1r} (et un peu d'ions Ca^{2+}) diffusent en permanence vers l'intérieur de la cellule (A4,5), ainsi ces deux ions ont un potentiel d'équilibre positif (gradient électrique et chimique élevés, B et p. 32 et s.). En conséquence, ce courant entrant dépolarise la cellule qui, pour chaque ion positif transporté vers l'intérieur, perd un ion K^+. Pour chaque ion $(Na^+)_{IC}$ et $(Ca^{2+})_{IC}$ exporté, la cellule gagne un ion **K^+**, de ce fait, E_K et par conséquent E_m demeurent un peu plus négatifs lorsque la Na^+/K^+-ATPase n'est plus opérationnelle pour maintenir ce gradient (le transfert indirect de Ca^{2+} se fait grâce à un échange 3 Na^+/Ca^{2+} ; p. 36).

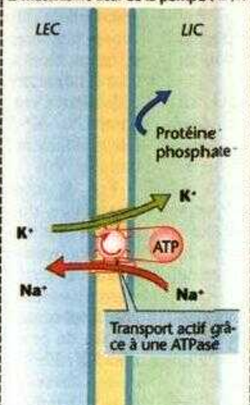
Toutes les cellules vivantes présentent un potentiel membranaire (de repos), mais les cellules excitables (nerf, muscle) ont la propriété de modifier la perméabilité ionique de leur membrane en réponse à un stimulus : on parle **de *potentiel d'action*** (p. **46).**

A. Origine et modifications du potentiel de repos membranaire

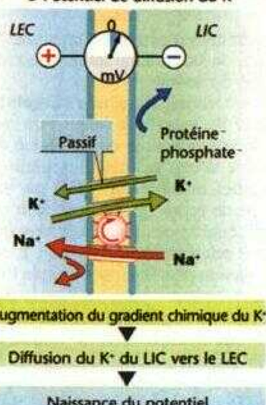
1 Diffusion ionique passive



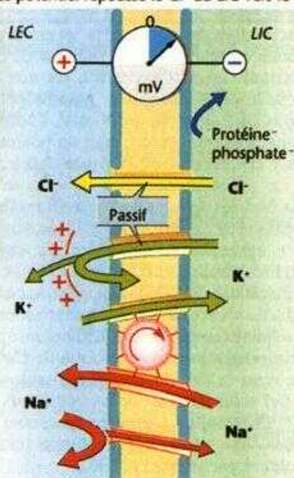
2 Mécanisme actif de la pompe Na⁺/K⁺



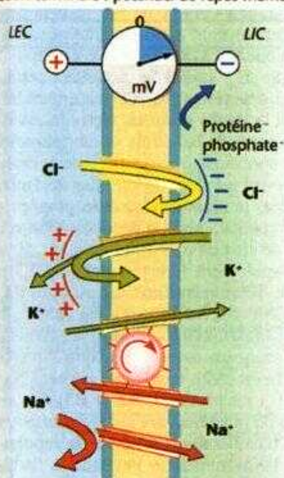
3 Potentiel de diffusion du K⁺



4 Le potentiel repousse le Cl⁻ du LIC vers le LEC



5 Situation terminale : potentiel de repos membranaire



B. Concentrations « effectives » normales et potentiel d'équilibre des principaux ions dans le muscle squelettique (à 37 °C)

	Concentration effective (en mmol/kg H_2O)		Potentiels d'équilibre
	Interstitium (LEC)	Cellule (LIC)	
K+	4,5	160	– 95 mV
Na^+	144	7	+ 80 mV
Ca^{2+}	1,3	0,0001 – 0,00001	+ 125 à + 310 mV
H^+	$4 \cdot 10^{-5}$ (pH 7,4)	10^{-4} (pH 7,0)	– 24 mV
Cl^-	114	7	– 80 mV
HCO_3^-	28	10	– 27 mV

(d'après Conway)

Potentiel d'action

Le potentiel d'action est un signal transmis au niveau de l'*axone* qui induit une contraction au niveau du *muscle.*

Il est consécutif à une **stimulation** qui, au niveau du sommet axonal d'un motoneurone (p. 42) par exemple ou au niveau de la plaque motrice d'une cellule musculaire modifie le potentiel membranaire (E_m) par rapport à sa valeur de repos (p. 44), amenant celui-ci vers une valeur un peu moins négative (*prédépolarisation* relativement lente. Al). L'origine de la stimulation peut être par exemple l'ouverture de canaux ioniques postsynaptiques par l'intermédiaire d'un neurotransmetteur (p. 50 et ss.) ou bien une modification du milieu environnant (stimulation électrotonique, p. 48). Suite à cette stimulation, E_m atteint une valeur critique, le *potentiel seuil* (Al) qui entraîne l'activation du *canal* Na^+ **(B4** et **Bl** => **B2)** aboutissant à une augmentation de la **conductance sodique** g_N (A2, p. 32) et à l'entrée de Na^+ dans la cellule. Si le potentiel seuil n'est pas atteint, cette stimulation conduit à une «réponse locale».

Lorsque E_m atteint le potentiel seuil, un **potentiel d'action (PA,** Al) est engendre qui **répond à la loi du «tout ou rien»,** c'est-à-dire que la réponse de la cellule se déroule selon la modalité spécifique à ce type cellulaire indépendamment de l'intensité du stimulus déclenchant. De ce fait, le canal Na^+ est de plus en plus activé, accentuant ainsi la dépolarisation et augmentant de plus en plus g_{Na}. De ce fait, E_m s'effondre rapidement (dans le nerf en 0,1 ms : **phase de dépolarisation** ou « pic » du PA), et atteint même transitoirement des *valeurs positives (overshoot,* +20 à +30 mV). La diminution de g_{Na} commence *avant* même que l'overshoot ne soit atteint (A2), tandis que le canal Na^+ est inactivé 0,1 ms plus tard **(B2 =•> B3).** Il s'ensuit un retour du potentiel vers la valeur du potentiel de repos membranaire, la **phase de repolarisation** du PA commence. Pendant la fin de la dépolarisation, on observe un accroissement de l'ouverture du *canal K*,* ce qui se traduit par une augmentation (A2) de la **conductance potassique** g_K (relativement lente), ce qui accentue la repolansation.

Lorsque g_K augmente, le potentiel de repos est souvent dépassé (A2), dès lors le potentiel membranaire E_m peut atteindre une valeur plus basse que sa valeur d'origine et tendre vers le potentiel d'équilibre du potassium, E (p. 44 et 32 et ss.) : il s'ensuit une **posthyperpolarisation** (Al). Une augmentation de l'activité de la pompe Na^+-K^+-ATPase (électrogène, p. 28) peut également contribuer à ce phénomène.

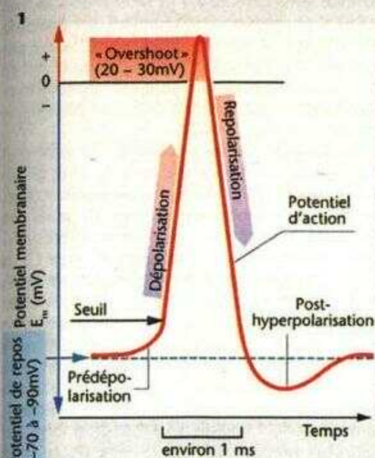
De nombreux PA peuvent être déclenchés successivement (jusqu'à 1000/s dans les fibres nerveuses humaines !), car les quantités d'ions qui diffusent alors à travers la membrane cellulaire sont extrêmement faibles (quantités d'ions intracellulaires d'environ 1/100000 !). Par ailleurs, la pompe Na^+-K^+-ATPase (p. 26) se charge de rétablir rapidement les concentrations ioniques initiales (p. 46).

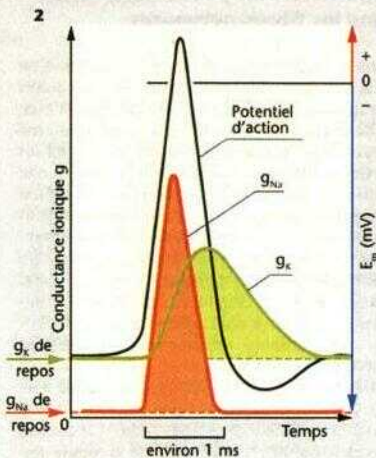
Peu de temps après le début d'un PA, il existe une courte période pendant laquelle aucun potentiel ne peut être déclenché même pour des intensités de stimulation extrêmement fortes, car *le canal* Na^+ *de la membrane dépolarisée ne peut être activé* (B3) : c'est la **période réfractaire** *absolue.* À cette période succède (en fin de repolarisation) une *période réfractaire relative* durant laquelle un PA d'amplitude et de vitesse d'établissement réduites ne peut être déclenché qu'au moyen de stimulations de forte intensité. La période réfractaire se termine lorsque le potentiel membranaire a retrouvé sa valeur de repos (par ex. p. 59 A).

L'activation des canaux Na^+ et par là même le courant entrant de Na^+, I_{Na} dépend du potentiel existant *avant* l'excitation (et *non* de la durée de la dépolarisation !) : pour un potentiel de repos de l'ordre de - 100 mV, l'activation des canaux est maximale; pour un potentiel de -60 mV elle est environ 40% plus faible, enfin pour un potentiel de repos de -50 mV les canaux Na^+ des cellules de mammifères ne peuvent plus être activés (B3). Ce mécanisme permet également d'expliquer les périodes réfractaires absolue et relative et la non-excitabilité de cellules lors de l'utilisation de certaines substances provoquant une dépolarisation prolongée (par exemple le suxaméthonium ; p. 56) Une **concentration** extracellulaire de Ca^{2+} trop élevée rend la cellule moins excitable car le potentiel seuil devient moins négatif. À l'opposé, l'excitabilité augmente (potentiel seuil plus bas) lors d'une hypocalcémie (crampes musculaires par *tétanie;* p. 290).

Pour ce qui concerne les caractéristiques particulières des PA du muscle cardiaque et des muscles lisses, voir p. 192, 70 **et** 59 A.

A. Potentiel d'action (1) et conductance ionique (2) (Nerf et muscle squelettique)





B. Potentiel seuil du canal Na⁺

1 Canal fermé, activé

[mV]

+

0

–

–90 mV

Potentiel de repos

Canal Na⁺

Dépolarisation

2 Ouvert

Na⁺

[mV]

Dépolarisation (première 0,5 ms)

Tétrodotoxine

Repolarisation complète

Veratridine, Batrachotoxine

3 Canal fermé, inactivé

[mV]

Inversion de potentiel et début de la repolarisation

4

Na⁺

Tétrodotoxine (TTX)

extérieur

intérieur

Conduction du potentiel d'action dans les fibres nerveuses

Dans un *câble*, un courant peut passer d'un point à un autre, lorsqu'il existe entre ces points une tension. Parce qu'un fil électrique est bien isolé et possède une faible résistance interne (peu de pertes), il peut acheminer un courant sur plusieurs kilomètres. *La fibre nerveuse* a une *résistance interne R* bien plus grande et diffère plus particulièrement en cela des fibres amyéliniques, moins bien isolées de leur environnement. La conduction locale le long de cette fibre **(conduction électrotonique)** s'atténue alors rapidement. Avant que cela ne se produise, l'impulsion transmise doit donc être «régénérée» par une constante reformation du **potentiel d'action (PA,** p. 46).

Déroulement d'un PAs : au commencement d'un PA unitaire se produit une très brève *entrée de* Na^+ à l'intérieur de la fibre (Ala). Un courant ionique s'établit vers l'intérieur de la cellule nerveuse. La membrane cellulaire précédemment chargée positivement voit sa *charge changer de signe* (l'intérieur atteint alors +20 à +30 mV), si bien que cette inversion de charge se propage aux segments membranaires voisins (l'intérieur atteint -70 à -90 mV ; p. 46). Cette inversion de charge conduit, *tout au long de la fibre,* à une *diminution* passive *de charge électrotonique* qui provoque à proximité une *dépolarisation.* Si le potentiel critique (potentiel seuil) est atteint, il se produit alors localement un nouveau PA, alors que le potentiel précédent est en voie d'extinction (Alb).

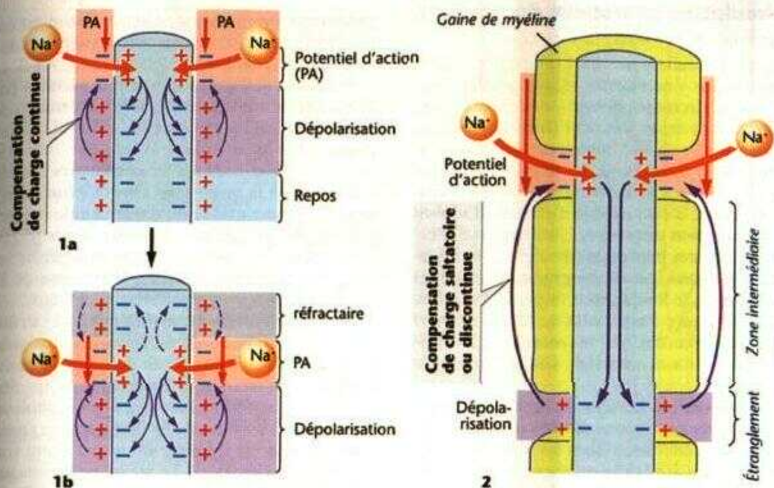
Du fait que la membrane subit une *décharge capacitaire* (semblable à celle d'un condensateur), un *courant électrique capacitaire* va s'instaurer (il sera ici dépolarisant). Avec l'éloignement, ce courant s'affaiblira et s'établira moins rapidement, en effet la résistance interne R de la fibre va en diminuant ce qui modifie le courant conducteur membranaire à longue portée et entraîne sa diminution en périphérie. A une distance plus éloignée, la dépolarisation n'atteindra plus une valeur suffisante pour générer un PA. Le potentiel activant pour l'entrée de K^+ ayant augmenté (= $E_m - E_K$; p. 32), il en découle un entrée de K^+ qui conduit à la repolarisation. Un nouveau PA ne pourra être déclenché en distalité que si le courant capacitaire de la membrane est suffisant pour provoquer une dépolarisation supraliminaire. Dans les autres cas les canaux Na^+ ne seront pas activés pour qu'il puisse y avoir un potentiel d'action (p. 46).

Normalement, le potentiel d'action se déplace vers l'avant *(conduction orthodromique};* en effet la fibre nerveuse est inexcitable pendant la période refractaire du PA **(Alb** et p. 46). Si toutefois il se produit une excitation (par exemple lors d'une stimulation de la fibre nerveuse par voie externe, p. 50) dont la propagation se fait en sens inverse *(conduction antidromique),* celle-ci se terminera au plus tard à la prochaine synapse (fonction de valve, p. 42).

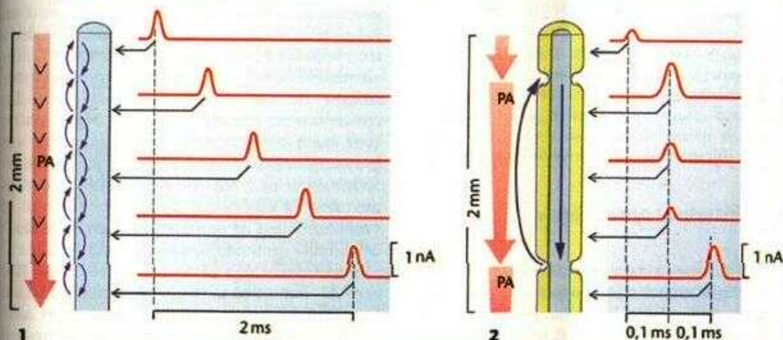
Le déclenchement permanent de potentiel d'action au niveau des segments de fibre contigus contribue constamment et de manière répétitive à la régénération du signal, mais est relativement lent **(Bl)** : au niveau des fibres nerveuses conductrices *amyéliniques* (C, type C), lii **vitesse de conduction** 6 est de l'ordre de 1 m/s environ. Les fibres nerveuses *myélinisées* (C, types A et B) ont une vitesse de conduction 6 beaucoup plus rapide (chez l'homme jusqu'à 90 m/s = 350 km/h !). Comme elles sont, à la manière d'un câble électrique, isolées par une gaine de myéline (p. 42) *entrecoupée de nœuds.* la décharge à l'origine du PA peut se faire sur une plus longue distance le long de la fibre (approx. 1,5 mm; A2) et sera régénérée au niveau d'un *étranglement de Ramier* (non isolé) et conduite au-delà grâce aux canaux Na présents à ce niveau. Le potentiel d'action esl donc transmis *par saut* **(conduction saltatoirel** d'un étranglement de Ranvier à l'autre. La longueur d'un saut est limitée par le fait que le courant de compensation (1-2 nA) s'atténue rapidement lorsque la distance augmente (B2) Avant qu'il ne devienne sous-liminaire, le signal doit être «régénéré» (délai supplémentaire d'environ 0,1 ms) et un nouveau PA pourni être déclenché.

Comme la résistance interne R_i de la fibre détermine l'importance de la dépolarisation (\ ci-dessus), la vitesse de conduction 6 dépendrd du **diamètre axonique** (= 2r, C). R est proportionnelle à la surface de section de la fibre (πr^2) c'est-à-dire que R_i - $1/r^2$. Les grosses fibres ont de ce fait besoin de moins de courant de compensation par longueur de fibre pour régénère! un nouveau PA, la conduction 9 est donc meilleure. L'augmentation du diamètre de la fibre s'accompagne d'une augmentation de sa circonférence (2nr) et donc de sa *capacité membranaire* K (K - r). En conséquence, la vitesse de conduction 9 de l'influx diminue, cette action s'oppose à l'effet positif d'une plus faible résistance longitudinale R de la fibre.

A. Propagation continue (1a, 1b) et saltatoire (2) du potentiel d'action



B. Propagation de l'impulsion (courants d'action) dans les fibres amyéliniques et myélinisées



C. Classification des fibres nerveuses

Types de fibres	Fonction I-IV : types de fibres d'après Lloyd et Hunt	Diamètre (µm)	Vitesse de propagation de l'influx (m/s)
Aα	Efférences du muscle squelettique du fuseau neuromusculaire (Ia). Afférences visuelles (Ib)	11-16	60-80
Aβ	Afférences tactiles cutanées (II)	6-11	30-60
Aγ	Efférences du fuseau neuromusculaire	1-6	2-30
Aδ	Afférences cutanées (thermiques et douleur rapide) (III)		
B	Afférences viscérales sympathiques prégan-glionnaires	3	3-15
C	Afférences cutanés (douleur tardive) ; fibres sympathiques post-ganglionnaires (IV)	0,5 - 1,5 (amyélinique)	0,25 - 1,5

(d'après Erlanger et Gasser)

Stimulation artificielle du neurone

Lorsqu'une cellule nerveuse est excitée électriquement par voie externe, le courant électrique passe de l'électrode positive *(anode)* vers l'intérieur du neurone et sort par l'électrode négative *(cathode)*. De ce fait, le nerf est *dépolarisé* au niveau de la cathode, ce qui va provoquer l'apparition d'un PA si le potentiel seuil est atteint. En clinique, il est possible d'étudier la **vitesse de conduction nerveuse.** L'utilisation d'électrodes cutanées permet de stimuler un nerf (plusieurs neurones !) et de mesurer en deux autres points situés le long du nerf (séparés d'une longueur connue), l'intervalle de temps existant entre le stimulus et le potentiel d'action recueilli (vitesse normale : 40-70, pathologie < 40 $m \cdot s^{-1}$).

Électrocution. Lorsque le corps est soumis à des courants de tensions élevées circulant dans les installations électriques ou a des *courants alternatifi de faibles fréquences* (par ex. le secteur), ou lorsque la résistance à l'écoulement du courant est faible (pieds nus, baignoire), l'excitabilité du cœur est en danger *(fibrillation cardiaque,* p.200).

Le courant continu ne présente d'effets excitateurs qu'au moment de son établissement ou lors de sa coupure tandis que les *courants alternatifs de haute fréquence* (> 15 kHz) ne provoquent jamais de dépolarisation; ils échauffent cependant les tissus d'où leur intérêt en thérapeutique : c'est la **diathermie.**

Transmission synaptique

Les cellules neuronales qu'elles soient sensitives (cellules sensorielles) ou motrices (muscles, glandes) sont reliées les unes aux autres par l'intermédiaire de *synapses* (il en est de même des cellules musculaires).

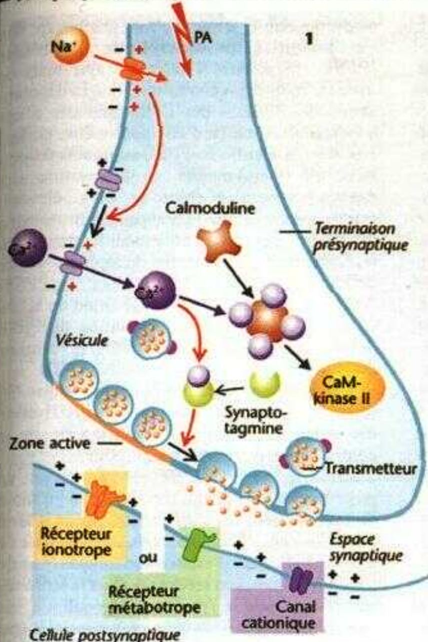
Dans les **synapses électriques** la transmission est directe, et se fait par passage d'ions de cellules à cellules par l'intermédiaire de canaux (connexons) comme par exemple les gap junctions (p. 16 et s.). C'est ainsi qu'est transmise la stimulation au niveau du muscle lisse, du muscle cardiaque mais également au niveau des cellules rétiniennes ou du SNC, enfin au niveau des liaisons entre cellules épithéliales ou cellules gliales.

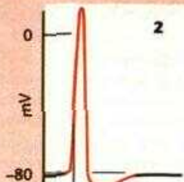
Les **synapses chimiques** permettent le transfert d'informations au moyen d'une substance, un **(neuro-)transmetteur** qui n'est pas seulement un moyen de liaison mais également l'élément important du système nerveux auquel on peut imputer la transmission d'excitations stimulatrices ou inhibitrices et de bien d'autres informations. Au niveau des synapses chimiques, le potentiel d'action (PA; Al,2 et p. 48) passe de l'axone à la cellule suivante par libération de transmetteur (pas un seulement) *de* la *terminaison présynaptique :* celui-ci diffuse à travers le petit *espace synoptique* (environ 30 nm) et va se fixer sur les **récepteurs** *post\ \ -naptiques de la membrane subsynaptique* d'un neurone, d'une glande ou d'une cellule musculaire. Selon le type de transmetteur et de récepteur mis en jeu, la stimulation peut avoir un effet *excitateur* ou *inhibiteur* au niveau de la *membrane postsynaptique* (voir ci-dessous).

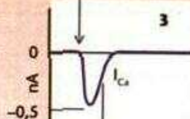
La **libération du transmetteur** (Al) se fait par *exocyîose régulée des vésicules synaptiques.* Chaque vésicule contient un *quantum* de transmetteur; au total, la plaque motrice (p. 56) reçoit environ 7000 molécules d'acétylcholine. Une partie des vésicules de la membrane (zone active), est prête à libérer immédiatement son contenu par exocytose. Le signal qui provoque cette libération est l'arrivée d'un PA (Al,2), et plus la fréquence du PA est élevée, plus la quantité de médiateur libéré par les vésicules est grande. La dépolarisation liée à l'arrivée d'un PA provoque l'ouverture des canaux Ca^{2+} de la membrane présynaptique ce qui entraîne l'*augmentation* (graduelle) *de la concentration cytosollque de* Ca^{2+} $[Ca^{2+}]_i$ (Al,3 et p.36). Lct concentration extracellulaire de Mg^{2+} inhibe cette étape (effet compétitif). Le Ca^{2+} se fixe sur la *synaptotagmine* (Al) qui provient de l'interaction entre la *syntaxine* et le *SNAP-25* contenus dans la membrane présynaptique avec Li *synaptobrévine* de la membrane des vésicules. cette liaison entraîne *V exocytose* (Al,4) du neurotransmetteur des vésicules (à raison de 100 par PA). Par ailleurs, le Ca^{2+} de la calmoduline suspend l'activité de la protéine-kinase II (CaM-kinase II, A5 et p. 36), qui dans la terminaison présynaptique active la *synapsine,* enzyme qui permet l'ouverture des vésicules au niveau de la zone active de la terminaison axonale.

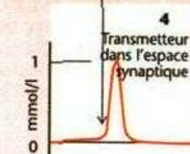
Sommation synaptique (= potentiation) L'arrivée d'un potentiel d'action au niveau de la terminaison présynaptique après un PA isolé ne donne pas un signal d'égale amplitude (fréquence des PA > 30 Hz), car la $[Ca^{2+}]_i$ n'a pas encore retrouvé sa valeur de repos *(concentration de repos en calcium}* et la nouvelle augmentation de $[Ca^{2+}]$ donne un second signal plus ample. $[Ca^{2+}]$ augmente avec l'arrivée de la seconde stimulation car une plus grande quantité de transmetteur est libérée; le premiel stimulus a augmenté la réponse du second signal en réponse à la nouvelle stimulation. (Un mécanisme identique est responsable de l'aug-

A. Synapse chimique







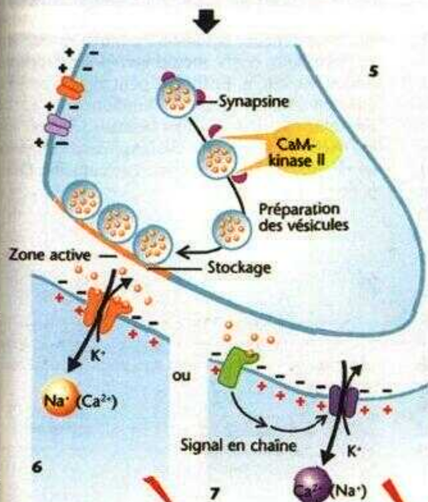


(en partie d'après Llinas)

Potentiel d'action présynaptique

Flux entrant de Ca^{2+}

Libération du transmetteur

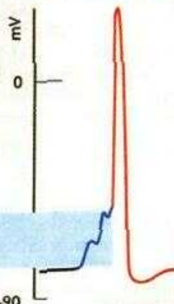


Liaison du transmetteur au récepteur

$PPSE_1$ $PPSE_2$ $PPSE_3$

Sommation

Potentiel d'action postsynaptique



(voir tableau **B**)

mentation de la force musculaire lors de stimulations de fréquences élevées ; p. 67 A).

Les **transmetteurs excitateurs** sont par ex. 1"*acétylcholine* et le *glutamate.* Ils interviennent de manière simultanée au moyen de *co-lransmetteurs,* capables de *moduler* la transmission de l'excitation (l'acétylcholine par ex. agit avec la substance P, le VIP ou la galanine ; le glutamate agit avec la substance P ou les enképhalines). Si le récepteur de l'agent transmetteur est un canal ionique *(récepteur ionotrope* comme un *canal ligand dépendant,* A6 et F) par ex. liaison de l'acétylcholine au niveau des synapses N-cholinergiques (p. 82), celui-ci s'ouvre et entraîne l'augmentation du courant cationique entrant dans la cellule (Na^+, K^+ et aussi en partie du Ca^{2+}). D'autres récepteurs comme les *récepteurs métabotropes* ont une influence sur le canal par l'intermédiaire de la *protéine G,* qui intervient alors comme second messager du canal ionique (A7 et F). Du fait du gradient électrochimique de Na^+ très élevé (p. 32), le fort courant entrant de Na^+ est essentiel de même que le courant sortant de K^+; en outre du Ca^{2+} peut entrer, par ex. par l'intermédiaire des récepteurs NMDA-glutamate (F). Le courant entrant de cations provoque la dépolarisation : c'est le **potentiel postsynaptique excitateur** (PPSE) (max. env. 20 mV ; B). Le PPSE commence environ 0,5 ms après l'arrivée du PA à la terminaison présynaptique. Ce *retard synoptique (latence}* a pour cause la libération et la diffusion relativement lentes du transmetteur.

Un PPSE unique est généralement insuffisant pour générer un PA axonal postsynaptique (PA_A), mais l'arrivée simultanée de plusieurs d'entre eux au niveau des dendrites provoque une *dépolarisation locale,* qui va générer un électrotonus au niveau du corps somatique (p. 48) et *s'ajouter* au niveau du sommet axonal : c'est la **sommation spatiale** (B). Lorsqu'une stimulation survient rapidement (dans les 50 ms environ), alors que la dépolarisation antérieure n'est pas encore terminée, le potentiel seuil est atteint plus vite ce qui signifie que l'excitabilité du neurone postsynaptique est augmentée à travers cette **sommation temporelle** (C).

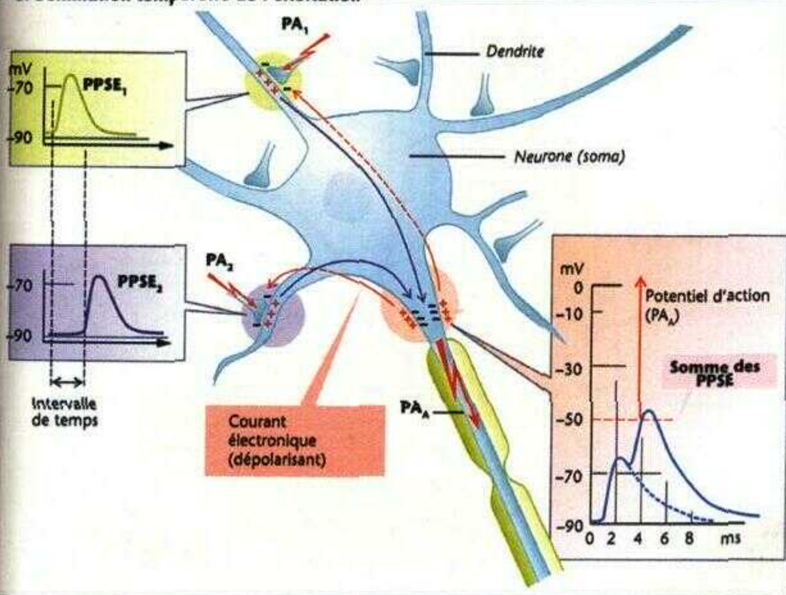
Les **transmetteurs inhibiteurs** sont par exemple la glycine ou le GABA de même que l'acétylcholine (récepteurs M2 et M3 des synapses M-cholinergiques ; p. 82). Ils augmentent, au niveau de la membrane subsynaptique, la *conductance (g) au K^+* (par ex. le $GABA_B$-récepteur métabotrope) ou *au Cl~* (par ex. les récepteurs lonotropes à la glycine ou les $GABA_A$-récepteurs ; F). La membrane est de ce fait *hyperpolarisée* suite à l'augmentation de g tandis que son E_m et son E_K sont proches (p. 44) Ce **potentiel postsynaptique inhibiteur (PPSI)** (max. env. 4 mV; **D)** agit mais de manière moindre - contrairement à la dépolarisation du PPSE - par l'intermédiaire d'une hyperpolarisation (le PPSI peut même parfois être dépolarisant); le PPSI, augmente la perméabilité membranaire et l'ouverture des canaux potassium et chlore (g_K ou g_{Cl} élevés !) ce qui *court-circuite* le courant électrotonique du PPSE. Comme non seulement E_K mais aussi E_{Cl} sont proches du potentiel de repos (p. 44), ce dernier se trouve stabilisé, donc le PPSEs devient inefficace dès que l'élévation de K^+ ou Cl^- se manifeste. La dépolarisation du PPSE devient plus faible et la stimulation du neurone postsynaptique se trouve ainsi inhibée (D).

L'arrêt de la transmission synaptique (E) intervient consécutivement à l'inactivation des canaux cationiques (modification de lii conformation du canal, comme pour le potentie d'action, p. 46). Cette *désensitivation* est un processus très rapide qui fonctionne en présence du transmetteur. Les différentes voies d'arrci possibles sont : la *dégradation emymatique du* transmetteur dans l'espace synaptique (par ex l'acétylcholine), son *recaptage* dans la terminaison présynaptique (par ex. l'adrénaline), son captage *dans des cellules extraneuronales* (par ex. dans les cellules gliales au niveau du SNC). l'*internalisation des récepteurs* par endocytose (p. 28) ou encore la liaison du transmetteur sur un récepteur de la membrane *pré*synaptique *(autorécepteur).* Enfin on peut observer une augmentation de g_K et une diminution de g_{Ca} ce qui *inhibe la libération du transmetteur* par ex le GABA au niveau des $GABA_B$-récepteurs et la noradrénaline au niveau des α_2-récepteurs (F et p. 86).

B. Sommation spatiale de l'excitation

PA₁
PA₂
PA₃
Dendrite
Neurone (soma)
mV
-70
PPSE₁
-90
ms
-70
PPSE₂
-90
-70
PPSE₃
-90
mV
0
-10
-30
-50
-70
-90
0 2 4 6 8 ms
Potentiel d'action (PA_A)
Somme des PPSE
Sommet axonal
PA_A
Courant électronique (dépolarisant)
Axone

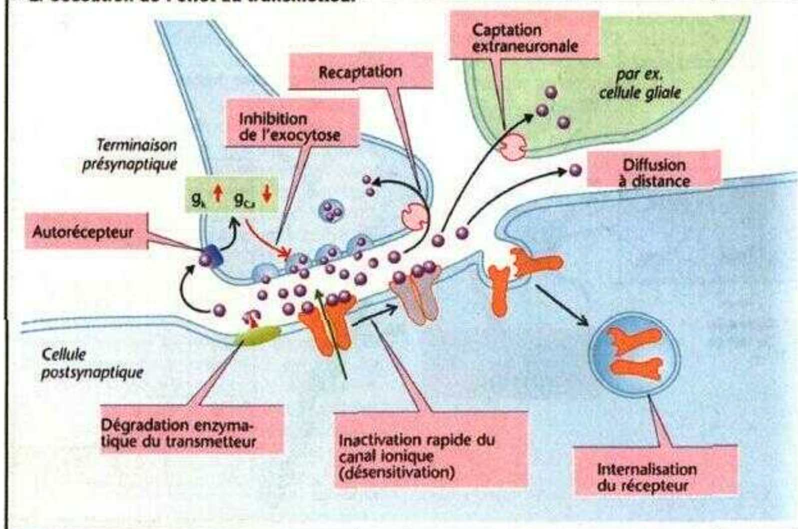
C. Sommation temporelle de l'excitation



D. Influence du PPSI sur l'excitation

PA_i
Transmetteur excitateur
mV
–70
PPSE
–90
ms
K⁺
Na⁺
Dépolarisation
Conduction électrotonique
Transmetteur inhibiteur
–70
PPSI
–90
via le canal K⁺ (et/ou Cl⁻)
K⁺
Hyperpolarisation
mV
–70
Sommation PPSE + PPSI
–90
ms
Neurone postsynaptique
Courant électrotonique hyperpolarisant du sommet axonal
Vers le sommet axonal

E. Cessation de l'effet du transmetteur



F. Neurotransmetteur du système nerveux central

Transmetteur	Sous-type de récepteur	Modalité du récepteur	Effet: Conductance ionique Na^+	K^+	Ca^{2+}	Cl^-	Second messager: AMPc	IP_3/DAG
Acétylcholine	Nicotinique	ionotrope	↑	↑	↑			
	muscarinique M1,	métabotrope						↑
	M2, M3	métabotrope		↑			↓	
ADH (vasopressine)	V1	métabotrope						↑
	V2	métabotrope					↑	
CCK (cholécystokinine)	CCK_{A-B}	métabotrope						↑
Dopamine	D1, D5	métabotrope					↑	
	D2	métabotrope		↑	↓		↓	
GABA acide γ-aminobutyrique)	$GABA_A$, $GABA_C$	ionotrope				↑		
	$GABA_B$	métabotrope		↑	↓		↓	
Glutamate (aspartate)	AMPA	ionotrope	↑	↑				
	Kainat	ionotrope	↑	↑				
	NMDA	ionotrope	↑	↑	↑			
	m-GLU	métabotrope					↓	↑
Glycine	–	ionotrope				↑		
Histamine	H_1	métabotrope						↑
	H_2	métabotrope					↑	
Neurotensine	–	métabotrope					↓	↑
Noradrénaline, Adrénaline	$\alpha_{1(A-D)}$	métabotrope		↑				↑
	$\alpha_{2(A-C)}$	métabotrope		↑	↓		↓	
	β_{1-3}	métabotrope					↑	
NPY (= neuropeptide Y)	Y1-2	métabotrope		↑	↓		↓	
Peptide opioïde	μ, δ, κ	métabotrope		↑	↓		↓	
Ocytocine	–	métabotrope						↑
Purine	P_1: A_1	métabotrope		↑	↓		↓	
	A_{2a}	métabotrope					↑	
	P_{2X}	ionotrope	↑	↑	↑			
	P_{2Y}	métabotrope						↑
Sérotonine (= 5 hydroxytryptamine)	$5\text{-}HT_1$	métabotrope		↓			↓	
	$5\text{-}HT_2$	métabotrope						↑
	$5\text{-}HT_3$	ionotrope	↑	↑				
	$5\text{-}HT_{4-7}$	métabotrope					↑	
Somatostatine (= STH)	SRIF	métabotrope		↑	↓		↓	
Tachykinine	NK 1–3	métabotrope						↑

Acides aminés

Catécholamine

Peptide

Autres

Récepteur ionotrope (ligand couplé au canal ionique)

Récepteur métabotrope (effet par le moyen de la protéine G)

inhibe ou facilite

ATP AMPc

PIP_2 DAG IP_3

La plaque motrice

La transmission de l'excitation du motoneurone à la fibre musculaire s'effectue au niveau d'une synapse chimique (p. 50 et ss.), la plaque motrice (PM; A). La transmission s'effectue au moyen de **l'acétylcholine (ACh,** voir aussi p. 82) qui se fixe sur les **récepteurs** N (nicotiniques)-cholinergiques de l'espace subsynaptique de la membrane de la cellule musculaire (sarcolemne, A3). Les récepteurs N-cholmergiques sont ionotropes c'est-à-dire qu'ils fonctionnent à la manière d'un *canal ionique* (A4). Les récepteurs N-cholinergiques de la PM (de type N_M) se composent de 5 sous-unités glycoprotéiques, 2a, et 1 p. 7 et ô, chacune d'elles étant constituée individuellement de 4 hélices a tendues par des membranes (p. 14).

Quand une molécule d'acétylcholine vient se fixer simultanément sur les deux sous-unités a d'un récepteur N-cholinergique, elle ouvre brièvement le canal **(Bl)** en moyenne pendant env. 1 ms. Contrairement à l'ouverture du canal Na^+, la probabilité d'ouverture p_o des récepteurs à l'ACh n'augmente pas avec la dépolarisation mais il faut que la concentration en ACh dans l'espace synaptique soit suffisante (p. 50 et ss.).

Le canal est *cation spécifique* (**Na^+, K^+,** Ca^{2+}), ce qui signifie que pour un potentiel de repos d'environ -90 mV il y a une *entrée de Na^+* et une *sortie* (peu importante mais essentielle) *de K^+* (p. 32 et ss. et p. 44) et donc une dépolarisation : c'est le **potentiel de plaque motrice (PPM).**

Lorsqu'une vésicule d'ACh (= 1 quantum d'ACh) s'ouvre spontanément, un *courant unitaire entrant* de 2,7 pA apparaît (Bl), ceux-ci s'additionnent pour donner des *courants miniatures de plaque* de quelques nA ; il en faut environ un millier pour activer les récepteurs N-cholinergiques (B2). Si ceux-ci ne sont pas activés, le potentiel postsynaptique (PA) ne peut être généré. Un tel potentiel postsynaptique apparaît lorsqu'un PA du motoneurone entraîne l'ouverture d'une centaine de vésicules environ ce qui provoque l'ouverture d'environ 200000 canaux et génère un **courant induit de plaque motrice** (I_{PM}) de 400 nA environ (B3).

Le **courant de plaque motrice** I_{PM} augmente en fonction :

- du nombre de canaux ouverts (= produit du nombre de canaux n par leur probabilité d'ouverture p_o), et de ce fait de p_o
- de la concentration de l'ACh dans **l'espace** synaptique (jusqu'à 1 mmol/1)
- de y (environ 30 pS) et
- un peu du potentiel membranaire $\mathbf{E_M}$, car la force électromotrice ($\mathbf{E_M}$ - $\mathbf{E_{Na\ K}}$; p. 32 et ss.) devient plus faible pour des valeurs de E plus négatives.

$E_{Na\ K}$ représente le potentiel d'équilibre pour Na^+ et K^+ et se situe aux environs de 0 mV. On l'appelle aussi potentiel de retour, car il va dans le même sens que I_{EP} (= I_{Na} + I_K), et se dirige vers l'intérieur pour des valeurs négatives de E (courant entrant de Na^+ > courant sortant de K"'j et dans le sens contraire pour des valeurs de E_m > 0 (courant sortant de K^+ > courant entrant de Na^+). Il en résulte donc :

$$I_{EP} = n \cdot p_o \cdot \gamma \cdot (E_m - E_{Na,\ K})\ (A) \qquad [2.1]$$

Le **potentiel nerveux induit PPM** du muscle squelettique est beaucoup plus important (dépolansation d'environ 70 mV ') que le PPSE neuronal (quelques mV; p. 50 et ss.) si bien que même un seul PAs du motoneurone suffit pour atteindre te seuil de déclenchement Le PPM se propage alors de manière *électrotomque* sur le sarcolemme voisin et produit grâce à l'*ouverture du canal Na^+* un PAs musculaire lequel va entraîner le raccourcissèment du muscle.

La **cessation d'activité** du transmetteui synaptique intervient, car l'acétylcholine de l'espace synaptique (1) est très rapidement dégradée par l'intermédiaire de l'*acétylcholinestérase* de la membrane basale subsynaptique et (2) *diffuse* au-delà de l'espace (p. 82).

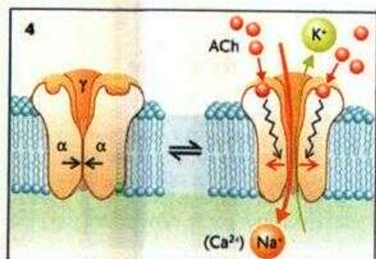
La PM peut être Moquée au moyen de **poisons** ou de **substances pharmacologiques** : il s'ensuit *une faiblesse musculaire* ou une *paralysic.* Les neurotoxiques botuliques par ex. inhibent la libération d'ACh par les vésicules et l'a-bungarotoxine du venin de cobra bloque l'ouverture des canaux ioniques. Lors d'interventions chirurgicales, des substances analogues au curare comme par ex. la d-tubocurarine provoquent la **relaxation musculaire.** Elles empêchent la fixation de l'ACh sur les récepteurs *(inhibition compétitive)* bien que n'ayant elles-mêmes *aucun effet dépolarisant.* Cette inhibition peut être levée (décurarisation) par l'administration d'*inhibiteurs de la cholinestérase* comme par ex. la néostigmine. Elles élèvent la concentration de l'ACh dans l'espace synaptique, laquelle sera à nouveau bloquée par le curare. Cependant, si des inhibiteurs de la cholinestérase parviennent à une synapse intacte, la concentration d'ACh reste élevée en permanence ce qui permet d'obtenir une *paralysie musculaire par dépolarisation durable.* Les substances analogues à l'ACh (par ex. le suxaméthonium) ont un effet identique. Si leur effet dépolarisant est identique à celui de l'ACh. elles sont toutefois détruites plus lentement La paralysie perdure car les canaux Na^+ du sarcolemme au niveau de la PM sont inactivés durablement par le maintien de la dépolarisation (P. 46).

A. Plaque motrice

1
Gaine de myéline
Axone moteur
Plaque motrice

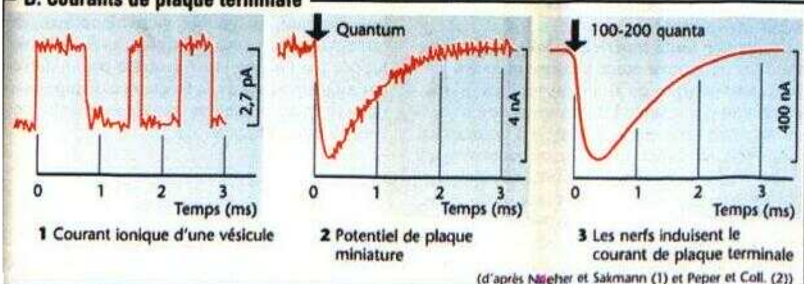
2
Cellule de Schwann
Vésicules
Mitochondries
Terminaison nerveuse
Digitations
Invaginations postsynaptiques
Membrane basale
Fibres musculaires

3
Vésicules d'acétylcholine
Terminaison nerveuse
Membrane présynaptique
Espace synaptique et sa membrane basale
Membrane postsynaptique (sarcolemme)
Zone active
Récepteurs N-cholinergiques
Fibre musculaire



(en partie d'après Akert et Peper)

B. Courants de plaque terminale



1 Courant ionique d'une vésicule

2 Potentiel de plaque miniature

3 Les nerfs induisent le courant de plaque terminale

(d'après Neher et Sakmann (1) et Peper et Coll. (2))

Motilité et différents types de muscle

La motilité active (capacité de mouvements) de l'organisme s'effectue soit grâce à l'énergie provenant de **l'interaction** entre *protéines motrices* (grâce à l'activité ATPasique), mais aussi des myosines, kinésines ou dinéines avec d'autres protéines par ex. l'actine, ou bien par la **polymérisation** ou la dépolymérisation de l'ac*tine* et de la *tubuline.* Les mouvements cellulaires (cytokinèse), les migrations cellulaires (p. 30), les transports intracellulaires de vésicules et la cytose (p. 12 et s.), le déplacement des spermatozoïdes (p. 306 et s.), le transport axonal (p. 42) l'électromotilité des cellules ciliaires (p. 366), les mouvements ciliaires (p. 110) etc. sont des exemples de motilité cellulaire ou d'organe.

La **musculature** comprend aussi des cellules qui se raccourcissent en réponse à une stimulation. La *musculature squelettique* permet les mouvements de déplacement corporel (locomotion) de même que la convection des gaz respiratoires, le *muscle cardiaque (p.* 190 et ss.) est responsable de la circulation du sang et la *musculature lisse* (p. 70) joue un rôle moteur au niveau des organes internes et des vaisseaux sanguins. Ces variétés de muscles se distinguent par de nombreuses et importantes caractéristiques (A).

Unité motrice du muscle squelettique

Par opposition à une partie des muscles lisses (muscle lisse unitaire, p. 70) et au muscle cardiaque dont les fibres (= cellules musculaires) sont couplées électriquement (A et p. 16 et s.) les unes aux autres par le moyen des gap junctions (= nexus), les fibres (contractiles) des **muscles squelettiques** ne sont pas dépendantes des cellules musculaires mais de l'excitation (paralysie après section des nerfs !) du neurone moteur (*motoneurone*).

On appelle **unité motrice** (UM) l'ensemble formé par un motoneurone unique et toutes les fibres musculaires qu'il innerve. Les fibres musculaires d'une seule UM peuvent être réparties sur une grosse partie (1 cm^2) d'un muscle strié. Pour les innerver, un motoneurone se scinde en de nombreuses collatérales et ses ramifications (p. 42). Le nombre de fibres musculaires innervées par un motoneurone peut n'être que de 25 seulement (muscles de la mimique) ou dépasser 1000 (m. temporal).

On peut distinguer trois **types** différents **de fibres contractiles,** les fibres à contraction lente *[type S* (slow) ou type 1] et les fibres à contraction rapide *[type F* (fast) ou type 2] comprenam les sous-types *FR* (= 2A) et *FF (*= 2B). Parce qu'une UM ne renferme qu'un seul type de fibres, cette classification concerne également les UMs. Les **fibres de type** S sont *peu faligables* et de ce fait sont capables de développe! une puissance continue. Leurs densités en capillaires et en mitochondries de même que leur teneur en vacuoles lipidiques (stock de substrats énergétiques) et en myoglobine (fixateur de l'oxygène) sont élevées (fibres rouges), et elles possèdent un métabolisme oxydatif très intense (p. 72). Les **fibres de type F** ou fibres à contraction brève, se *contractent très vite,* sont *vites fatigables* (FF > FR) renferment beaucoup de glycogène (FF > FR) et peu de myoglobine (FF ≪ FR).

La **répartition** des types dépend du type de muscle : les fibres d'UMs de type S prédominent dans les muscles «rouges» (par ex. le m. soléaire : muscle postural de la station debout), alors que les fibres de type F prédominent dans les muscles «blancs» (par ex. le m. gastrocnémien intervenant dans un sprint). Les différents types sont transformables entre eux. Lors d'une longue activité musculaire, on peut voir par ex. des fibres de type F se transformer en type S par augmentation de la concentration cytosolique en Ca^{2+}, et inversement.

L'augmentation graduelle de la force musculaire résulte d'un recrutement plus ou moins imponant d'unités motrices **(recrutement** différentiel d'UMs). Plus un muscle comporte d'UMs, plus sa contraction *estfine,* ainsi dans les muscles oculaires externes (env. 2000 UMs) par ex. la contraction est beaucoup plus fine que dans le m. lumbricalis (env. 100 UMs), et plus le nombre d'UMs recrutées est grand, plus la force de contraction est *vigoureuse.* Le nombre d'UMs recrutées de même que le type est fonction de la nature ou du *type de mouvement* (mouvement à contraction fine ou grossière. intermittente ou durable, activité réflexe, ou effort volontaire, etc.). De plus, la force développée par chaque unité motrice peut s'élever par augmentation de la fréquence d'impulsion de la fibre nerveuse (les muscles squelettiques sont *tétanisables,* p. 67 A).

A. Structure et fonction des muscles lisse, cardiaque et squelettique

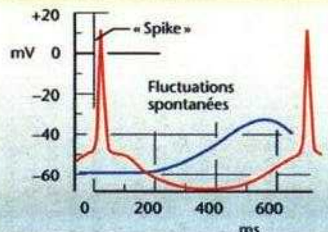


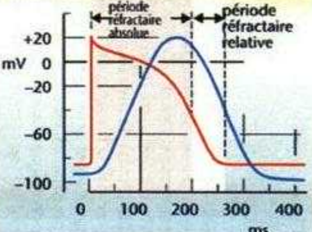


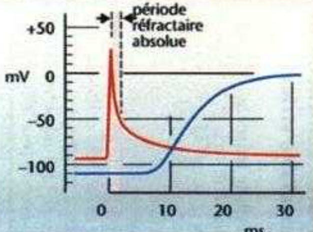
Structure et fonction	Muscle lisse	Muscle cardiaque (strié)	Muscle squelettique (strié)
Plaque motrice	aucune	aucune	oui
Fibres	fusiformes, courtes (max. 0,2 mm)	ramifiées	cylindriques, longues (max. 15cm)
Mitochondries	un peu	beaucoup	un peu (en fonction du type de muscle)
Noyau cellulaire/fibre	1	1	beaucoup
Sarcomère	aucun	oui, longueur max. 2,6 µm	oui, longueur max. 3,65 µm
Couplage électrique	en partie (type unitaire)	oui (syncitium fonctionnel)	non
Réticulum sarcoplasmique	légèrement déroulé	très déroulé	fortement déroulé
«Couplage» par le Ca^{2+}	Calmoduline/Caldesmone	troponine	troponine
Pace-maker (ou entraîneur)	en partie activité rythmique spontanée ($1s^{-1} – 1h^{-1}$)	oui (nœud sinusal env. $1s^{-1}$)	non (excitation nerveuse indispensable)
Réponses aux stimulations	changement en fonction du tonus ou de l'activité rythmique	«tout ou rien»	sommation
Tétanisable	oui	non	oui
Zone d'activité	variable sur la courbe tension-longueur	dans la phase ascendante de la courbe tension-longueur (voir **2.15 E**)	au maximum de la courbe tension-longueur (voir **2.15 E**)

Réponses aux stimulations

Potentiel —
Tension musculaire —







Appareil contractile de la fibre musculaire striée

La **cellule musculaire** est une **fibre** (A2) dont le diamètre varie en moyenne de 10 à 100 um et dont la longueur peut atteindre 15 cm dans les muscles squelettiques. (Les «fibres» de viande reconnaissable à l'œil nu, sont en fait des *faisceaux défibres* de 100 à 1000 um de diamètre, Al). La fibre musculaire (cellule), limitée par une membrane cellulaire appelée *sarcolemme* contient le *sarcoplasme* (cytoplasme), plusieurs noyaux, des mitochondries (ou *sarcosomes),* des réserves pour la fourniture d'O et d'*énergie* (p. 72) de même qu'une centaine de *myofibrilles.*

Chaque **myofibrille** (A3) est divisée en compartiments de 2 iim de longueur, appelé **sarcomère** et limité par des disques Z (B). Lorsque l'on observe ceux-ci au microscope (à deux dimensions), ils apparaissent comme une succession de *bandes* alternativement claires et sombres et de *ligne'}* (d'où le nom de muscle *strié)* ; ceci provient de la disposition des **filaments** (épais) de **myosine II** et (fins) **d'actine (B** ; myosine 1 voir p. 30). Un sarcomère est compris entre deux *lignes 7.* ou en microscopie à trois dimensions entre deux *disques* Z (structure protéique plane). Les 2000 filaments d'actine d'un sarcomère sont traversés en leur milieu par une ligne Z, c'est-à-dire qu'une moitié de chacun d'eux pénètre dans deux sarcomères contigus. À proximité de la ligne Z, le sarcomère n'est constitué que de filaments d'actine : c'est la *bande 1* (B). La région dans laquelle les filaments d'actine et de myosine se chevauchent correspond à la *bande A.* La zone *H* ne comporte que des filaments de myosine (env. 1000 par sarcomère); ces filaments s'épaississent dans leur partie moyenne (au centre du sarcomère) pour former une *ligne M (disque).* Au niveau du sarcolemme, les filaments d'actine et de myosine sont ancrés à une protéine, la *dystrophine.*

Un filament de myosine consiste en un paquet d'env. 300 molécules de myosine **II** (B). Chaque molécule possède deux *têtes* globulaires reliées par la *partie cervicale* (tête + cou = sous-fragment S 1 après protéolyse) à la *partie caudale* filiforme de la molécule (sous-fragment S2 = 2 hélices a torsadées ensemble) (C). Chaque tête de myosine possède un *domaine moteur* avec une *poche à nucléotide* (ATP ou ADP + *P)* et un *sue de liaison à l'actine.* A la partie cervicale de cette lourde molécule (220 kDa) se trouvent deux chaînes protéiques légères *(light chain),* une chaîne régulatrice (20 kDa) et une chaîne légère essentielle (17 kDa). Les modifications de forme de l'ensemble tête-cou-partie caudale permettent un «basculement» des têtes de myosine lors de l'interaction avec l'actine (glissements des filaments, p. 62).

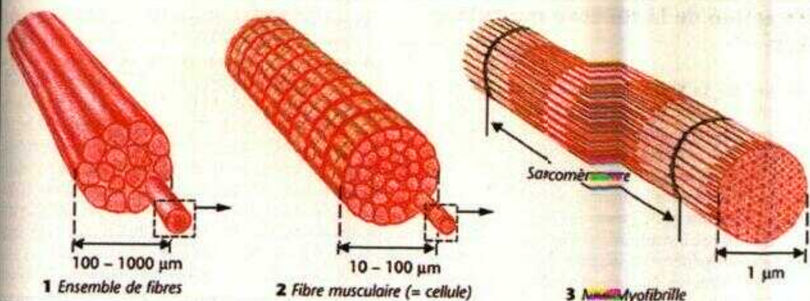
L'actine est une molécule protéique globulaire (actine G) ; env. 400 molécules de celle-ci peuvent s'enchaîner à la manière d'un collier de perle pour former un polymère, l'actine F. En realité, deux protofilaments de ce type sont enroulés l'un autour de l'autre pour constituer un **filament d'actine** (B), celle-ci étant toujours placée à côté d'une protéine, la *nébuline.*

La molécule de **tropomyosine** qui possède une structure identique, s'enroule autour du filament d'actine et, tous les 40 nm env. vient s'y fixer une molécule de **troponine** (B). La troponine (TN) est composée de trois sous-unités :
- la TN-C qui comprend à sa terminaison aminée deux sites de liaisons régulateurs pour le **Ca^{2+}**,
- la TN-I qui empêche, au repos, le glissement des filaments (p. 62)
- la TN-T qui interagit avec **la** TN-C, **la** TN-I et l'actine.

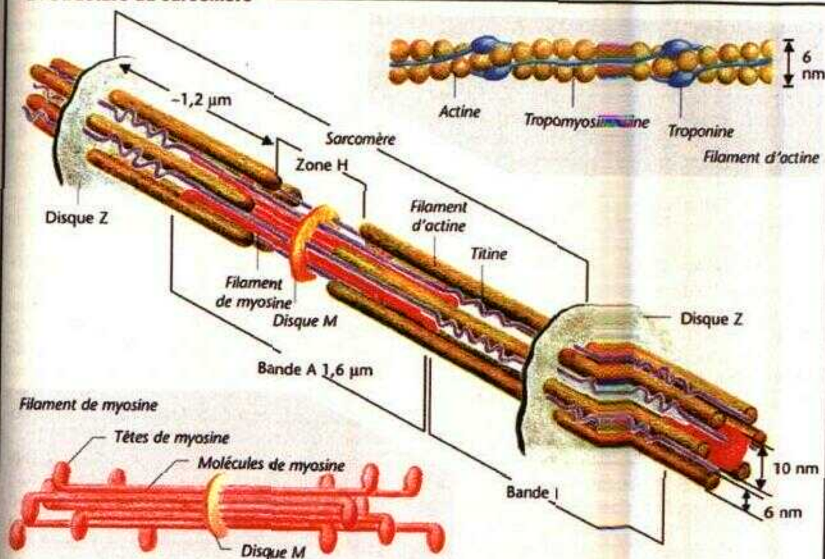
Le sarcomère comprend encore un système filamentaire élastique (B) de plus de 1000 nm de long, formé d'une protéine filamentaire, la **titine** (= connectine). Celle-ci est constituée d'une chaîne polypeptidique d'env. 30000 acides aminés (Pm > 3000 kDa) et constitue 10% de la masse musculaire. La titine est ancrée par sa terminaison carboxyl au disque M et par sa terminaison aminée au disque Z (fonction : p. 66).

Le sarcolemme présente, en de nombreux endroits, des invaginations verticales en direction des myofibniles : ce sont les **tabules transverses** ou **système T** (p. 63). Le réticulum endoplasmique (p. 10 et ss.) est aussi un peu différent dans la cellule musculaire et porte le nom de *réticulum sarcoplasmique* (RS, p. 63 A) II est formé de compartiments fermés (sans communication avec le milieu extracellulaire), disposés parallèlement aux myofibrilles : ce sont les **tabules longitudinaux** (p. 63 A). Ils sont très importants dans le muscle squelettique comme dans le muscle cardiaque et servent de *réservoir aux ions Ca^{2+}*. Le système T est en liaison avec les vésicules terminales des tubules longitudinaux *(triades,* p. 63 A, B).

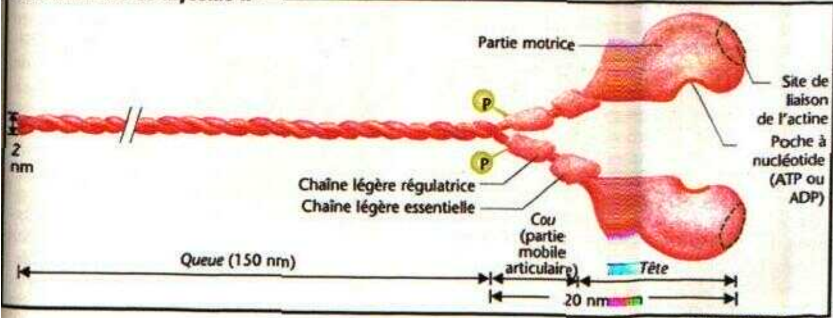
A. Structure fine de la fibre musculaire



B. Structure du sarcomère



C. Molécule de myosine II



(d'après D.M. Warshaw)

Contraction de la fibre musculaire striée

Excitation de la fibre musculaire. Lorsque l'acétylcholine est libérée au niveau de la plaque motrice, elle entraîne la formation d'un courant de plaque terminale, dont la *propagation électrotonique* au niveau du sarcolemme active l'ouverture des canaux Na^+ (p. 56). Le **potentiel d'action** qui en résulte s'étend à l'ensemble des fibres musculaires (2 m/s) grâce au sarcolemme et pénètre rapidement dans la profondeur des fibres par l'intermédiaire du système-T (A).

Le processus qui transforme cette excitation en contraction porte de nom de **couplage électromécanique** (B). Au niveau du *muscle squelettique,* cette réaction commence lorsque le PA provoque, au voisinage des triades, l'excitation des *récepteurs à la dihydropyridine* (RDHP) du sarcolemme, lesquels sont *sensibles aux différences de potentiel.* Les RDHP sont disposés en rangées et agissent de manière directe sur la membrane du réticulum sarcoplasmique (RS) voisin où se situent les *canaux* Ca^{2+} ou encore les *récepteurs à la ryanodine* (RYR1 du muscle squelettique), un sur deux d'entre eux étant associé à un RDHP (B2). Les RYR1 s'ouvrent dès que le PA, directement dépendant des RDHP (phénomène mécanique), se modifie. Dans le myocarde au contraire, le RDHP dépend en partie des canaux Ca^{2+} du sarcolemme qui s'ouvrent lors de l'arrivée du PA ce qui entraîne un courant entrant de Ca^{2+} extracellulaire, favorisant en conséquence l'ouverture des RYR2 myocardiens *(effet initiateur du* $Ça^{2}$* *= «amorce» du* Ca^{2+}, **B3).** Grâce à l'ouverture des RYR1 et RYR2, un courant de Ca^{2+} s'établit du RS vers le cytosol ce qui augmente la concentration interne en $Ça^{2}$* ($[Ca^{2+}]_i$) de 0,01 u.mol/1 au repos à 1 u.mol/1 (Bl). Dans le muscle squelettique, l'excitation des RDHP à un endroit donné est suffisante pour induire (par couplage mécanique?) l'ouverture des RYR1 dans leur totalité, ce qui augmente la qualité de la transmission. L'augmentation de la $[Ca^{2+}]_i$ permet de saturer les sites de liaison du Ca^{2+} de la **troponine-C,** celle-ci supprime alors l'effet inhibiteur de la tropomyosine sur le glissement des filaments (D). Le mécanisme par lequel cesse la liaison actine-myosine ou le détachement de l'ADP et du P (voir ci-dessous) n'est pas encore connu.

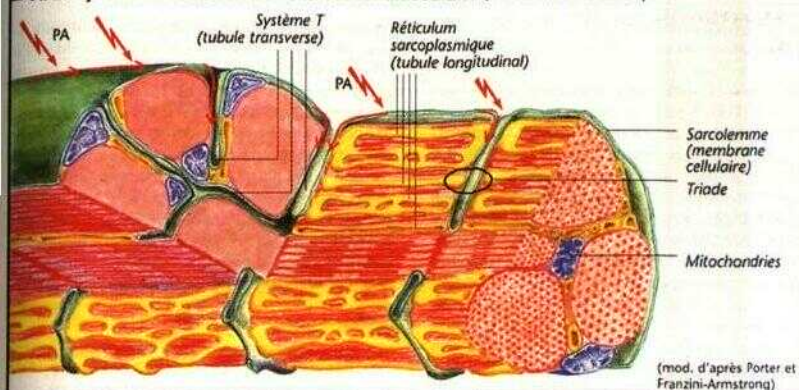
Glissements des filaments. L'ATP, par le moyen des *têtes de myosine* (p. 60) et de leur *activité ATPasique* (moteur protéique), est indispensable aux glissements des filaments et donc à la contraction musculaire (p. 72). La myosine II et les filaments d'actine d'un sarcomère (p. 60) sont disposés de telle manière qu'ils peuvent s'emboîter ensemble. Les têtes de myosine se fixent aux filaments fins en formant un angle donné (Cl). Suite à une *modification structurale* de la molécule de myosine I] au voisinage des sites de liaison des nucléotides (p. 61 C), les parties céphaliques et cervicales de la myosine accentuent leur angulation à la manière d'une articulation et entraînent par là même le filament fin dans leur glissement sui environ 4 nm (C2). (En fait les deux têtes de myosine déplacent un filament d'actine voisin.) La tête se détache alors, se « distend » à nouveau et se trouve prête pour une nouvelle liaison à l'actine lors du cycle suivant (C3).

Contrairement à une autre protéine motrice la kinésine (pp. 42 et 58), qui interagit par ses deux têtes avec les microtubules (tous les 8 nm) à la manière de deux cordages se tirant «main par la main» (le temps de travail représente 50% du cycle complet : «duty ratio» = **part de travail** = 0,5), la myosine II du muscle squelettique s'attache aux filaments d'actine grâce a deux liaisons de 36 nm (lors de raccourcissements rapides) à 400 nm, avant d'atteindre le site de liaison suivant (par ex. le 10e ou le 12^1^) (C3b). Durant ce déplacement, au moins 10-100 mouvements de va et vient (de 4 nm) se réalisent entre toutes les autres têtes de myosine et les filaments d'actine, ce qui signifie que la part de travail d'une tête de myosine II est de 0,1-0,01. Cette «division du travail» des têtes de myosine se déroule de telle manière qu'il y a toujours une partie de celles-ci capable de débuter un raccourcissement rapide.

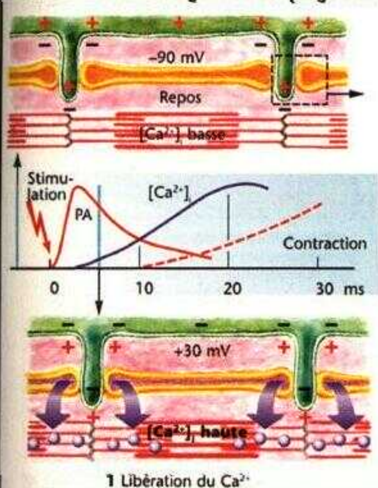
Pendant le glissement, les disques Z se rapprochent les uns des autres et le rapprochement des filaments épais et des filaments fins s'accentue. (La longueur des filaments reste inchangée). La bande 1 et la zone H (p. 60) deviennent donc plus courtes. Quand à la fin, les filaments épais rencontrent la ligne Z, le muscle se trouve à son maximum de raccourcissement si bien que les extrémités des filaments fins se recouvrent (p. 67C). Il s'ensuit un raccourcissement du sarcomère aux deux extrémités du faisceau de myosine, mais dans des directions opposées.

Cycle de contraction (C et **D).** La réunion des deux têtes de myosine (M) d'une molécule de myosine II nécessite la fixation d'une molécule d'ATP sur le site de liaison des nucléotides L'ensemble forme alors un complexe ATP-myosine qui réalise avec la partie restante des filaments de myosine un angle d'env. 90°. Dans cette situation, la liaison avec l'actine est faible L'arrivée de $Ça^{2+}$ sur le complexe tropomyosine-troponine entraîne, par l'intermédiaire de

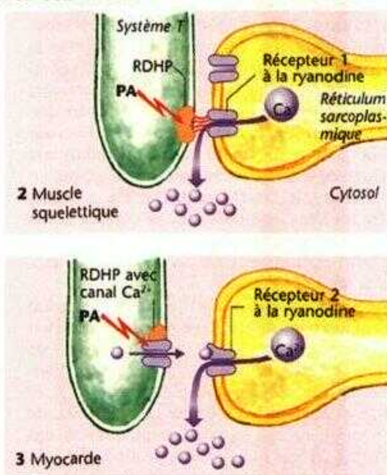
A. Le système sarcotubulaire de la cellule musculaire (= fibre musculaire)



B. Le Ca^{2+} comme agent du couplage excitation-contraction



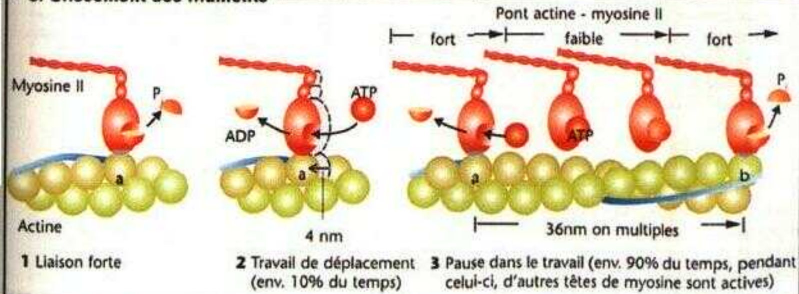
1 Libération du Ca^{2+}



2 Muscle squelettique

3 Myocarde

C. Glissement des filaments



1 Liaison forte

2 Travail de déplacement (env. 10% du temps)

3 Pause dans le travail (env. 90% du temps, pendant celui-ci, d'autres têtes de myosine sont actives)

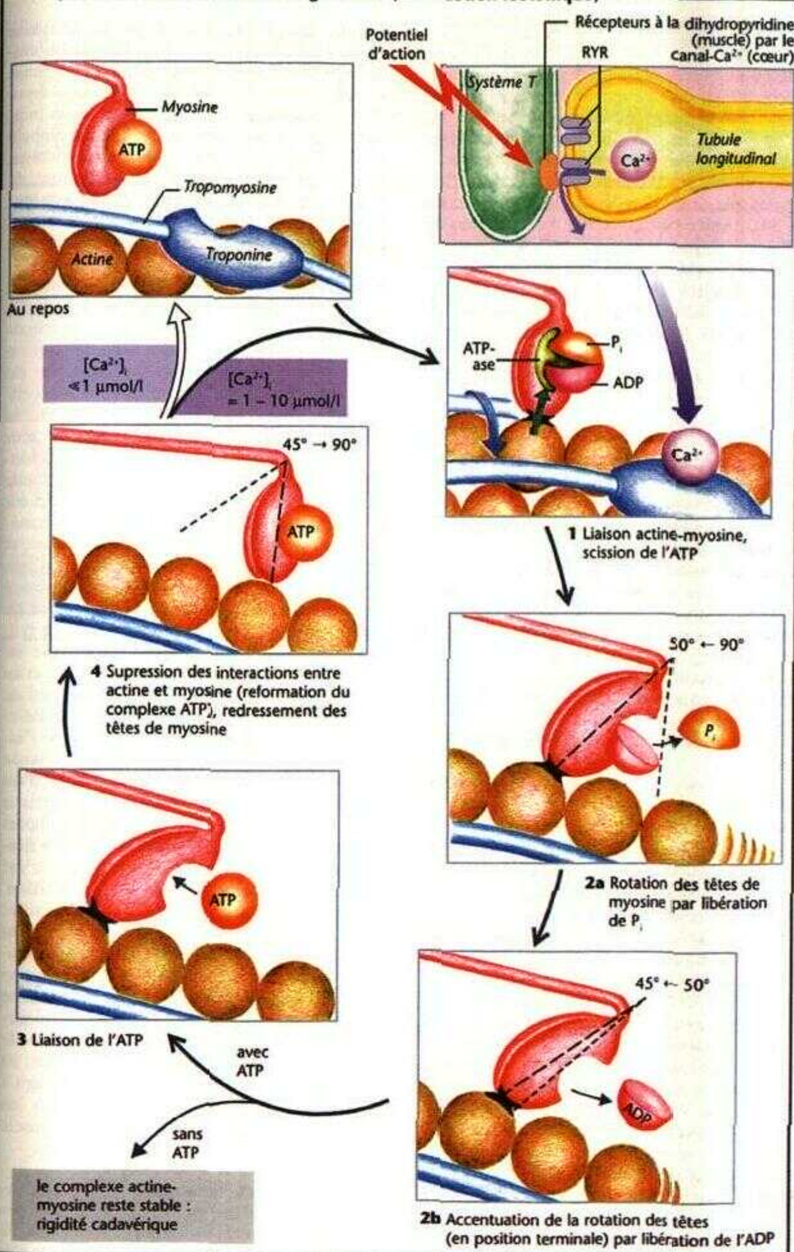
Vactine (A), *Vactivation de l'ATPase de la myosine* ce qui provoque au niveau de la myosine l'hydrolyse de l'ATP (ATP -< ADP + P_i). Il s'ensuit la formation d'un complexe A-M-ADP-P_i **(Dl).** Le détachement du P_i (phosphate inorganique) de ce complexe change la conformation de celui-ci et augmente de 10^4 la liaison actine-myosine (la liaison devient forte); les têtes de myosine pivotent pour former un angle de 40° (D2a) ce qui provoque le glissement du filament de myosine sur celui d'actine. La libération de l'ADP amène les têtes de myosine dans leur position finale (45°, **D2b).** L'excédent de complexe A-M reste stable (« *complexe de rigidité») et peut uniquement être régénéré par une nouvelle fixation d'ATP sur les têtes de myosine dans une liaison lâche (« *ramollissement du complexe ATP»).* La faible élongation des muscles au repos est par ex. importante pour le remplissage cardiaque ou pour un faible relâchement du muscle étiré au cours d'un mouvement de flexion. La présence d'ATP sur la myosine permet une plus faible liaison du *complexe actine-myosine* et entraîne le *redressement des têtes de myosine* (45 -» 90°, **D4),** avant que l'ATP ne reforme le complexe M-ATP. Lorsque la [Ca^{2+}] est > 10^{-6} mol/1 ce qui se produit lors de l'arrivée d'un nouveau potentiel d'action, un nouveau cycle **D1-D4** recommence. Comme toutes les têtes de myosine ne se déplacent pas de manière synchronisée sur un filament d'actine (une « faible part est en action ») la contraction se fait par saccades.

La libération du Ca^{2+} du RS se poursuit grâce à un repompage qui nécessite la consommation d'ATP (transport actif par le moyen de l'**ATPase-Ca^{2+}**, p. 17 A et 26). Lorsque la libération du Ca^{2+} cesse sous l'influence du RYR, la $[Ca^{2+}]_i$ s'abaisse rapidement en dessous de 10^{-6} mol/1, ce qui suspend le glissement des filaments *(retour à la position de repos,* **D).**

Après de brefs raccourcissements, la relaxation musculaire est accélérée grâce à la **parvalhiiiiline** Cette protéine arrive dans le cytosol en provenance des fibres musculaires de type F (2) (p. 58) ; elle se lie au Ca^{2+} (par échange contre du Mg^{2+}) avec une grande affinité pour la troponine, mais avec une moindre affinité que la Ca^{2+}-ATPase et joue en cela le rôle d'un tampon-Ca^{2+} lent.

Le renouvellement des cycles de glissement est essentiel pour une **contraction isotonique,** c'est-à-dire pour une contraction avec raccourcissement du muscle. Lors d'une **contraction isométrique** très importante (augmentation de la tension du muscle sans raccourcissement), le processus de glissement devient impossible du fait de l'existence d'une *composante élastique en série,* ce qui aboutit à une stabilisation de la tension développée. Le complexe A-M-ATP (D3) se transforme vraisemblablement en un complexe A-M-ADP-P_i **(Dl).** Dans le muscle d'un organisme mort, l'ATP n'est plus synthétisé. Cela signifie d'une part, que le Ca^{2+} ne peut plus être repompé dans les tubules longitudinaux, d'autre part que l'ATP ne peut plus être à la disposition des complexes A-M stables. Le muscle devient inextensible : cet état caractérise la **rigidité cadavérique** ; celle-ci disparaît seulement lors de la décomposition des molécules d'actine et de myosine.

D. Cycle de travail des filaments glissants (contraction isotonique)



Propriétés mécaniques du muscle

Lorsqu'un potentiel d'action (PA) apparaît au niveau du muscle, il augmente la $[Ca^{2+}]_i$ et provoque la contraction (muscle squelettique, p. 63 B; myocarde, p. 194). **L'augmentation par palier de la force musculaire** du muscle squelettique intervient d'une part grâce aux diverses formes de *recrutement* d'unités motrices (p. 58), d'autre part grâce aux modifications de *fréquence du potentiel d'action.* Une excitation isolée provoque toujours une libération maximale de Ca^{2+} et une secousse isolée maximale des fibres musculaires squelettiques **(loi du tout ou rien).** Mais comme l'excitation est trop brève pour que le glissement des filaments soit maintenu pour affecter l'ensemble des «sites d'activité» entre actine et myosine, une excitation isolée ne provoque pas le raccourcissement maximal possible de la fibre musculaire. Le raccourcissement sera plus important si, pendant ce raccourcissement isolé une seconde stimulation intervient. Un tel renouvellement des stimulations conduit graduellement à la **sommation (superposition)** des secousses isolées (B). Si la fréquence de stimulation augmente (de 20 Hz pour les muscles lents, à 60 Hz pour les muscles rapides ; p. 58), on obtient la *contraction maximale possible* de l'unité motrice : c'est le **tétanos** (A). Au cours du tétanos complet, la force maximale développée est, au maximum, multipliée par quatre. La concentration en Ca^{2+}, qui diminue toujours lors de la superposition de deux secousses isolées, reste élevée lors du tétanos.

Au cours du tétanos (p. 64), si l'on mesure la durée de raccourcissement du muscle, on s'aperçoit qu'elle est différente de cette obtenue lors de la **contracture.** La contracture n'est pas due à la répétition des PAs, mais provient soit d'une *dépoîarisation locale prolongée*, par ex. lors de l'augmentation de la concentration en K^+ *(contracture liée au* K^+), soit d'une inhibition pharmacologique de *libération de* Ca^{2+} *du milieu cellulaire* consécutive par ex. à l'action de la caféine. La contraction des **fibres toniques** (comme par ex. les fibres des muscles oculaires externes ou du fuseau neuromusculaire, p. 318) est une contracture. Ces fibres répondent à une stimulation non par une réponse «par tout ou rien», mais leur contraction est proportionnelle à l'*importance de la dépolarisation locale* (sans aucun PA !). Dans ce cas l'importance de la contraction est modulée par les variations de la concentration en $[Ca^{2+}]_i$.

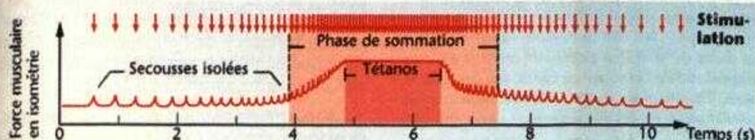
Le tonus **(tonus** réflexe) de la musculature squelettique est, en général, consécutif à un PAs d'unités motrices isolées. Si aucune secousse isolée n'est perceptible, c'est parce que les unités motrices fonctionnent en décalage de phase les unes par rapport aux autres (de façon asynchrone) et amènent les réponses des fibres individuelles à fusionner en une contraction globale régulière. Les muscles posturaux, en particulier, paraissent en état de repos alors qu'ils sont, de manière involontaire, *dans un état de tension;* lequel peut être modifié de façon réflexe (p. 318 et ss.), pouvant être augmenté par ex. par une attention plus soutenue.

Formes de contraction (B). Une contraction musculaire peut être *isométrique*, ce qui signifie que la longueur du muscle reste constate mais sa tension développée change. (Pour le cœur on parle d'isovolumétrie, car la longueur du muscle ventriculaire c'est-à-dire le volume ventriculaire reste constant). D'autre part, la contraction peut être *isotonique* (pour le cœur on parle *d'isobarie),* ce qui signifie que la longueur varie mais que la tension reste constante (cœur : pression constante). Lorsque la longueur et la tension du muscle changent simultanément, on parle de *contraction auxotonique ',* si une contraction isométrique est suivie d'une contraction isotonique, on parle de *contraction à précharge,* enfin dans la situation inverse on parle de *contraction à postcharge.*

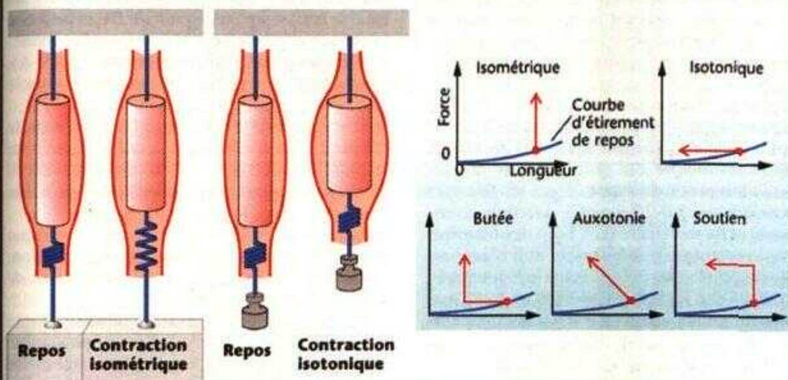
Extensibilité musculaire. Un muscle au repos peut être étiré comme un élastique, et au début de son extension on obtient très peu de force **(D,** E, force passive de repos) ; celle-ci augmente de manière exponentielle avec l'allongement du muscle : on obtient la *courbe d'éïiremenî passif de repos* (D). Lors d'un allongement très important du muscle, le tissu conjonctif de soutien (tissu interfibrillaire) résiste et empêche le démantèlement des filaments constituant le sarcomère; mais c'est avant tout une composante élastique, la **titine,** molécule filliforme géante (= connectine; 1000 nm de long, Mm = 3-3,7 MDa), faisant partie du sarcomère lui-même (6 molécules/filament de myosine), qui assure ce rôle. La titine est stockée au niveau du filament de myosine dans la zone correspondant à la bande A du sarcomère (p. 61 B) où elle sert à *positionner le filament de myosine* au centre du sarcomère ; au niveau de la bande 1 elle est extensible et agit à la manière d'une *«molécule élastique»* en contrariant à la fois l'étirement passif du muscle et sa vitesse de raccourcissement.

L'extensibilité de la titine repose sur le renouvellement d'env. un dixième (muscle squelettique, un peu moins dans le muscle cardiaque) de l'ensemble du *mobile PEVK* (code de caractère pour l'ensemble pro-

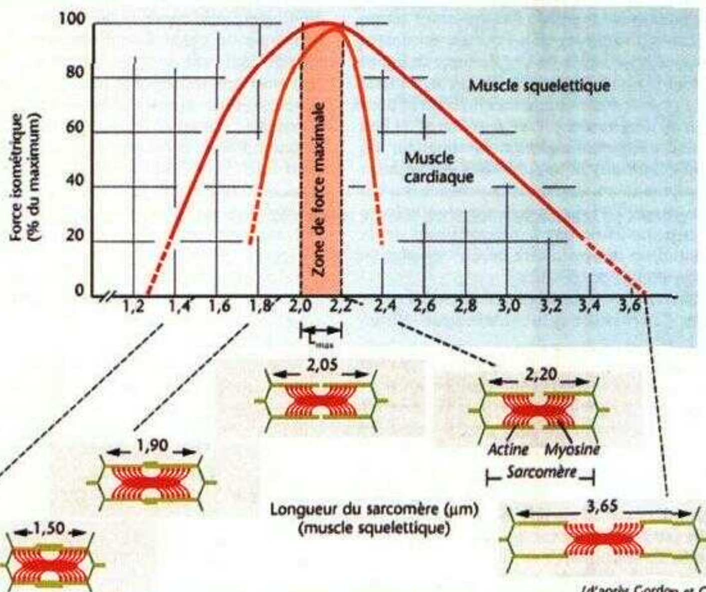
A. Force musculaire développée au cours d'une stimulation de fréquence



B. Formes de contraction



C. Force isométrique du muscle en fonction de la longueur du sarcomère



(d'après Gordon et Coll)

line-glutamate-valine-lysine). **Lors** d'étirement très important du muscle (partie abrupte de la courbe d'étiremeni de repos, D), elle se déploie en même temps que la partie de la chaîne globulaire (domaine C2 de l'immunoglobuline) mais par saccades, et à cause de sa viscosité, d'autant plus vite que l'étirement s'accomplit (caractéristique d'un amortissement)

II existe une étroite relation entre la **longueur** (L) et la **force** (« tension», F) d'un muscle (C, E). La force globale est la somme de la force active du muscle et de la force de repos passive (voir ci-dessous). La **force active** dépend du nombre total de sites d'interactions entre actine et myosine et varie de ce fait en fonction de la longueur du sarcomère (C, **D).** La force active la plus élevée F_o (isométrique) que le muscle puisse développer est obtenue pour la plus grande **longueur de repos** (L ; longueur du sarcomère env. 2,0-2,2 u.m ; C).'°Âvec le raccourcissement du sarcomère ($L < L_{max}$), les filaments fins se recouvrent partiellement et il n'est possible de développer qu'une force inférieure à F_o (C). Pour une longueur L = 70 % de L_{max} *(lon°-gueur* du sarcomère = 1,65 u.m), les filaments épais sont contigus aux lignes Z tant et si bien que F va encore diminuer. D'autre part, pour un arrangement des filaments donnant une plus grande longueur au sarcomère (L > L), la force développée est également moindre parce que le nombre de ponts de liaisons entre actine et myosine a diminué (C). Pour un étirement correspondant à 130 % de L la force de repos représente la part essentielfe"de la force totale (E). La courbe force-longueur correspond pour le cœur au *diagramme pression-volume :* au lieu de prendre en considération la longueur du muscle, on mesure le volume télédiastolique et au lieu de la force, on étudie la pression ventriculaire (p. 202). La relation pression/volume peut être modifiée par l'intermédiaire de la concentration inracellulaire en *Ça²** (variation de *contractilité;* p. 203 B2).

Différences fonctionnelles **essentielles entre le muscle cardiaque et le muscle squelettique** (voir p. 59 A) :

• Le muscle squelettique est plus extensible que le muscle cardiaque ce qui signifie que pour un même allongement la force passive de repos du muscle cardiaque est plus grande que celle du muscle squelettique (El, 2).

• Le muscle squelettique travaille normalement au *niveau du plateau* de la courbe force/longueur tandis que le muscle cardiaque travaille dans la *partie ascendante* (en dessous de L), la courbe force/longueur *ne possédant alors°pas de plateau* (C et **El,** 2), ce qui donne au cœur, lorsqu'il se remplit davantage en diastole, une zone d'activité supplémentaire (traduit par le *mécanisme de Frank-Starling;* p. 202). Dans le cœur, l'influence de l'allongement se fait par l'intermédiaire de la sensibilité de la troponine au Ca^{2+} (courbe abrupte en E2).

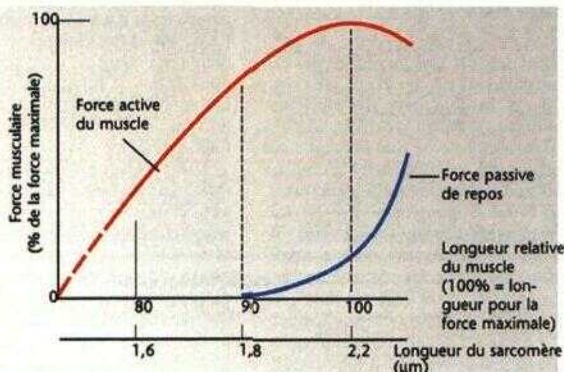
• Le muscle cardiaque a un PA plus long que le muscle squelettique (p. 59 A) si bien que lors de l'inactivation rapide des canaux Na^+, g_K diminue transitoirement et que g_{Ca} augmente pendant 200 à 500 ms. Ce flux entrant «lent» de Ca^{2+} se traduit par un *plateau du PA,* si bien que la période réfractaire s'achève lorsque la contraction du cœur est presque terminée (p. 59 A) Contrairement au muscle squelettique, le muscle cardiaque n *'est pas tétanisable.*

• II n'y a pas d'unité motrice dans le muscle cardiaque. Contrairement à ce qui se passe pour le muscle squelettique, l'excitation s'étend à *tout* le myocarde depuis les oreillettes jusqu'aux ventricules *selon la loi du tout ou rien.*

• *Lu force de contraction* du muscle cardiaque peut varier avec la *durée du potentiel d'action,* celle-ci se modifie par *changements du flux de Ça²* entrant* dans la cellule.

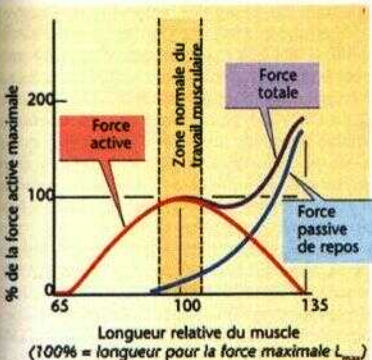
La **vitesse de raccourcissement** d'une contraction (isotonique) est d'autant plus faible que la *charge* (force) est élevée (diagramme force/vitesse ; FI). La *force maximale (+* un peu de chaleur) est développée lorsqu'il n'y a *aucun* raccourcissement. La *vitesse de raccourcissement maximale* (pour le biceps env. 7 m/s) et beaucoup de chaleur sont obtenues pour *une charge nulle du muscle.* Les faibles charges peuvent être levées plus rapidement que les grosses (F2). L'ensemble de la production d'énergie : travail développé + chaleur est plus important pour une contraction isotonique que pour une contraction isométrique. Le **travail** d'un muscle est égal au produit de la force par la vitesse de raccourcissement (N • m • s^{-1} = W) (FI, surfaces colorées).

D. Composante active et passive de la force musculaire

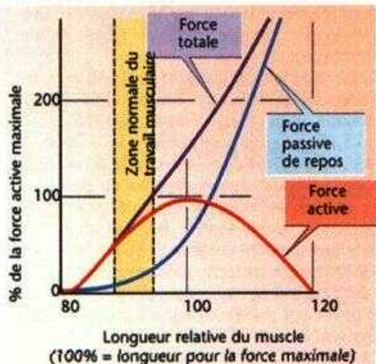


E. Courbes tension-longueur du muscle squelettique et du muscle cardiaque

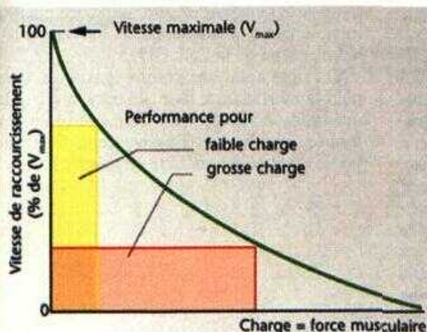
1 Muscle strié squelettique

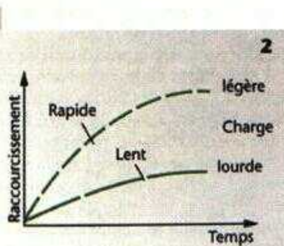


2 Muscle cardiaque



F. Force musculaire (en fonction de la charge) et vitesse de raccourcissement du muscle





Musculature lisse

La musculature lisse (ML) est constituée de cellules en forme de fuseaux disposées en couches Elle participe a la fonctions de plusieurs organes (estomac intestin, vessie, utérus, bronches, œil, etc) et joue un rôle important au niveau des vaisseaux sanguins dans la régulation circulatoire La musculature lisse contient une forme d actme-tropomyosine qui lui est spécifique et des filaments de myosine II (p 60) mais ne renferme ni tropomne, ni myofibniles, partie constitutive des sarcomeres (pas de stries transversales, d'ou le terme lisse), ni de système tubulaire prononce (différence majeure p 59 A) Les filaments formant l'appareil contractile sont disposes approximativement dans le sens longitudinal de la cellule, attaches a des plaques en forme de disque et agissent simultanément dans les cellules de la ML pour donner une action mécanique La ML peut se raccourcir avec relativement plus de force que la musculature striée squelettique (présentation du modèle **B)**

Le **potentiel membranaire** de la ML est souvent instable (par ex dans l'intestin) il change par modification du rythme avec une fréquence (3 15 mm ^{1}) et une amplitude (10 - 20 mV) basses ce sont les *ondes lentes* Si la depolansation de ces ondes lentes dépasse un potentiel seuil un train de potentiels d'action *(pointes* ou *spikes) se* produit dont le nombre et la frequence sont d'autant plus élevés que la depolansation spontanée est lente Environ 150 ms après une pointe apparaît une contraction relativement lente (p 59 A a gauche) Pour des ondes pointes de fréquence relativement faible on observe déjà un *tétanos* (p 66) A la suite de ces contractions continues, il se produit dans la musculature lisse un état plus ou moins important de contraction appelé **tonus** Pour certains muscles lisses le splke reste longtemps en plateau et rappelle le PA du cœur (p 59 A au milieu)

Muscle unitaire et **multi-unitaire** de la ML (A) Les cellules du muscle lisse unitaire sont couplées les unes les autres de manière electnque *(gap junctions*; p 18 et 50), ce qui signifie que l'excitation se propage de cellule a cellule comme par ex dans l'intestin, l'estomac, la vessie, l'uretère, l'utérus et les vaisseaux sangums L'excitation apparaît de manière autonome au niveau des jonctions entre cellules musculaires lisses (en partie comme les cellules nodales) ce qui signifie qu'elle est indépendante de l'innervation et souvent spontanée *(tonus myogene)* Le second type de ML dépend, de manière prédominante des stimulations du systerne neurovégétatif *(tonus neurogene),* comme par ex dans les arténoles, les canaux déférents, l'iris les corps ciliaires et les muscles de la racine des cheveux Ce type de muscle lisse ne possède pas de gap junctions si bien que l'excitation reste locale, comme pour l'unité motnce du muscle squelettique on parle de muscle multi unitaire

L'*importance de la depolansation* (depolarisation par ex consécutive a l'etirement ou due aux cellules pace makers), les *agents transmetteum* (par ex l'acetylcholine, la noradrenaline) et de nombreuses *hormones* (par ex les œstrogènes, la progestérone et l'ocytocme dans l'uterus, 1 histamine, 1 angiotensine II, l'hormone antidiuretique la serotonme la bradykmme au niveau de la musculature vasculaire) participent à la **régulation du tonus** Les influx entrant qu'ils soient directs ou indirects produisent un **tonus élevé** par augmentation de la concentration cytosolique en Ça $^{+}$ $[Ca^{2+}] > 10^{-6}$ mol/l Le courant de Ca^{2+} provient du milieu extracellulaire mais aussi pour une petite part des reserves intracellulaires **(Bl)** Le Ca^{2+} se lie a la *calmodulme* (CM, **B2)** et le complexe **Ca^{2+}-CM** promeut ensuite la contraction

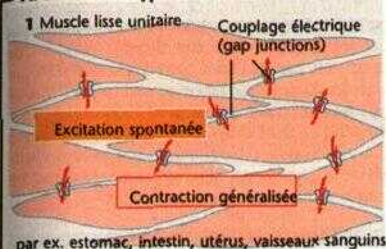
• Régulation de la **myosine II** (B3) le complexe Ca^{2+} CM active la kmase de la chaîne (chaîne légère) de myosine (KCML), puis celle-ci va phosphoryler en un endroit donné la chaîne régulatrice légère (CRL) de la myosine et activer les têtes de myosine permettant leur interaction avec l'actine **(B6)**

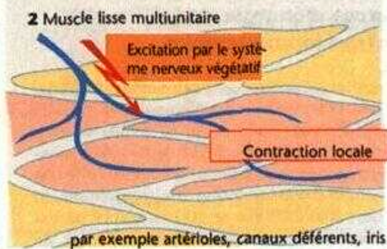
• Régulation de 1 **actine** (B4) le complexe **Ca^{2+}-CM** se lie aussi a la *caldesmone* (CDM) entraînant ainsi le détachement du complexe actine tropomyosine et par la-même au glissement des filaments **(B6)** Finalement la CDM peut être phosphorylee par l'intermédiaire de la proteme-kmase C (PK-C) (B5)

Les **diminutions de tonus** résultent de baisses du $[Ca^{2+}]$ < de 10 ^{6} mol/1 (B7) de l'activité de la phosphatase (B8) comme de la PK-C lorsque celle ci phosphoryle de nouveau un autre endroit de la CRL **(B9)**

II existe aussi une courbe tension-longueur pour la musculature lisse ici on voit cependant que pour un allongement donne la force développée diminue progressivement Cette propriété est appelé **plasticité** du muscle lisse

A. Différents types d'excitation de la musculature lisse





B. Régulation des contractions du muscle lisse

Dépolarisation, transmetteur, hormone, étirement

Filament intermédiaire

Plaque en forme de disque

Cellule musculaire

Noyau cellulaire

Filaments d'actine-myosine

Zone de compression

1

Ca

Réticulum endoplasmique (réservoir de Ca^{2+})

$[Ca^{2+}]_i > 10^{-6}$ mol/l

2

Ca CM

Liaison de la calmoduline

7

Myosine II

RLC

Caldesmone (CDM)

$[Ca^{2+}]_i < 10^{-6}$ mol/l

Complexe actine-tropomyosine

Tonus peu élevé

9

ATP

P

PK-C

8

P

Phosphatase

3

Ca CM

KCML

ATP

P

ADP

Phosphorylation de la myosine II

4

CDM Ca CM

Libération de l'actine

ou

5

PK-C

ATP

CDM P

6

P

Contraction : tonus plus élevé

Glissement des filaments

Sources d'énergie de la contraction musculaire

L'énergie chimique de **l'adénosine triphosphate** (ATP) est directement utilisée pour la contraction musculaire (A et p. 40 et 64). Cependant les reserves d'ATP de la cellule musculaire ne sont pas importantes puisqu'elles ne permettent d'effectuer que 10-20 m seulement au cours d'une course de 100 m. L'ATP nécessaire pour la course doit donc être regénéré, de manière à ce que la concentration intracellulaire d'ATP demeure constante, même si la consommation augmente.

Les processus suivants sont **utilisés pour la régénération de l'ATP** (B) :

1. l'hydrolyse de la créatine **phosphate (CrP),**
2. la glycolyse anaérobie et
3. l'oxydation aérobie du glucose **et des acides** gras.

Les processus 2 et 3 nécessitent un certain délai, si bien que l'énergie chimique de la **CrP** nécessaire à la création rapide des ponts dans la cellule musculaire doit être utilisée. L'ADP existant et la créatine kinase mitochondriale permettent la resynthèse d'ATP (et de la créatine, Cr) dans la cellule **(Bl** et p. 40). Les *réserves de CrP*, de l'ordre de 25 u.mol par g de muscle, permettent d'accomplir un exercice court mais important (de 10 à 20 s, par ex. une course de 100 m) avant d'être épuisées.

La **glycolyse anaérobie** commence plus tardivement que l'hydrolyse de la CrP (maximum d'env. 0,5 min). Pour cela, le glycogène présent dans le *muscle* est transformé en *acide lactique* via le glucose-6-phosphate (production de 3 moles d'ATP par mole de glucose ; **B2).** Pour des *exercices légers*, le lactate via la consommation d'ions **H⁺** est dégradé par le cœur et le foie et cette regénération anaérobie d'ATP est suivie après 1 min environ, par une hydrolyse aérobie du glucose et des acides gras produisant beaucoup plus d'énergie. Si, pour des *exercices plus difficiles*, cette production est insuffisante, la glycolyse anaérobie commence dans le même temps (voir ci-desous) à partir du glucose sanguin (en provenance du foie : glycogénolyse et néoglucogenèse). Le gain d'énergie dans ce cas n'est que de 2 ATP/mol de glucose, alors qu'un ATP est nécessaire pour la phosphorylation du glucose.

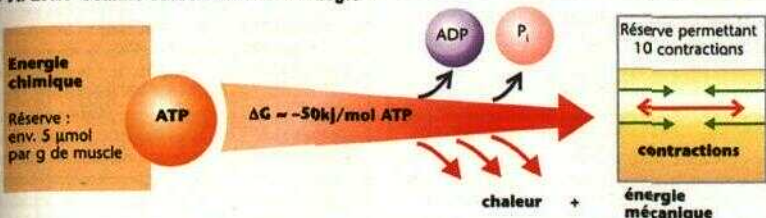
Le *prolongement de l'activité* n'est possible qu'à partir de la **régénération aérobie de l'ATP** à partir du glucose (2 + 34 ATP par mole de glucose) et des acides gras (B3). Le débit cardiaque et la respiration doivent être augmentés jusqu'à permettre un apport énergétique suffisant aux muscles (la fréquence cardiaque devient stable ; p. 75 B). Plusieurs minutes s'écoulent avant que cet «état stable» ne soit atteint; pendant ce temps les besoins sont couverts d'une part par une production d'énergie anaérobique, d'autre part par une *augmentation de l'extraction d'O* **du** sang et par l'utilisation rapide des réserves **d'O_2** du muscle *(myoglobine)*. Le passage d'une phase à l'autre est souvent perçu comme un moment *d'épuisement* et *de fatigue*.

La myoglobine a une affinité pour **l'O₂** plus élevée que l'hémoglobine, mais plus faible que celle des enzymes **de** la chaîne respiratoire, si bien que la liaison normale **de** la myoglobine avec **l'O_2** est saturée et cela entraîne, **de** manière brève, un moindre apport arténolaire en 0 et une moins bonne délivrance d'O, au niveau mitochondnal

La puissance maximale atteinte par des athlètes de haut niveau est d'environ 370 W et dépend de la rapidité de l'apport d'O, et de l'hydrolyse anaérobie du glucose et des acides gras ; si cette limite est dépassée, aucun état stable ne peut être atteint (la fréquence cardiaque par ex. continue d'augmenter; p. 75 B). L'apport énergétique peut être temporairement augmenté (voir ci-dessus), mais la forte régénération anérobique de l'ATP entraîne une dégradation des lactates (consommation d'ions H^+) si bien qu'il devient impossible de continuer l'exercice. La dissociation de l'acide lactique en *lactates* s'accompagne d'une accumulation d'*ions H** (B2). Lorsqu'on se trouve à 60-65 % de la puissance musculaire maximale (extraction maximale **d'O_2**, p. 74), la concentration en lactate plasmatique augmente et quand la valeur de 4 mmol/1 correspondant au *seuil anaérobique* est atteinte, aucune production supplémentaire d'énergie musculaire ne peut être obtenue. Finalement, la **diminution du pH** systémique *(acidose lactique}* inhibe de plus en plus les réactions chimiques nécessaires à la contraction musculaire, aboutissant à un manque d'ATP et à l'apparition d'une fatigue qui provoque l'arrêt de l'exercice.

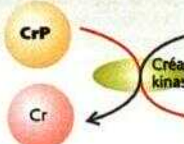
Lors de l'hydrolyse de la CrP et de la glycolyse aérobie, l'organisme peut accomplir des performances d'env. 40 s, 3 fois plus importantes que par la régénération aérobie de l'ATP, mais ce faisant il contracte un **déficit d'O_2** qui, lors de la période de repos consécutive à l'activité physique, devra être remboursé en tant que **dette d'O_2**. Ce remboursement sert à reconstituer les réserves et à permettre la dégradation des lactates dans le foie et le cœur. Après des exercices très difficiles, le remboursement de la dette d'O_2 est pour différentes raisons plus important (jusqu'à 201) que le déficit d'O proprement dit.

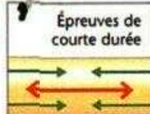
A. L'ATP comme source directe d'énergie



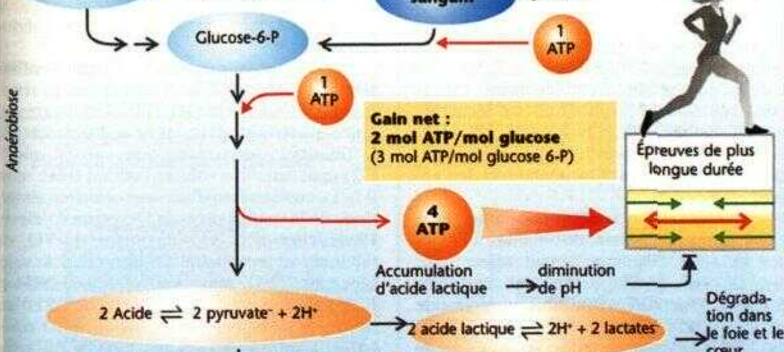
B. Régénération de l'ATP

1 Décomposition de la créatine phosphate

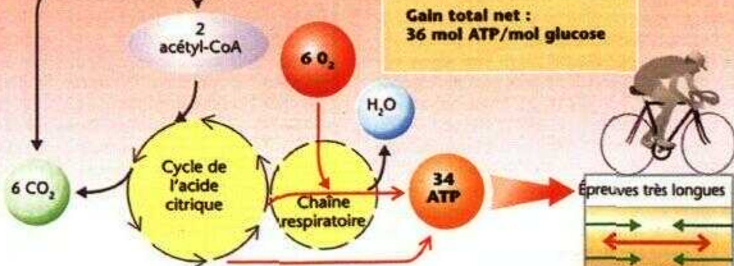




2 Glycolyse anaérobie



3 Oxydation du glucose



L'organisme lors de l'exercice musculaire

On distingue

- le *travail dynamique positif* caractérisé par une alternance de phases de contraction fournissant certaines performances et de phases de relâchement (par ex. lors d'une ascension en montagne),
- le *travail dynamique négatif,* dans lequel un allongement musculaire limité *(travail de freinage)* alterne avec une contraction sans post-charge (par ex. lors d'une descente en montagne) et
- le *travail de maintien statural* **(par ex. lors de** la position debout au repos).

Deux voire même les trois types **de travail** sont souvent combinés. Lors de l'exercice musculaire dynamique rythmé (ou répété), un travail mécanique est effectué vers l'extérieur alors qu'au cours du travail de maintien postural ce n'est plus le cas *(le produit de la force par le déplacement* = 0 '). Pourtant, il y a là aussi dépense d'énergie chimique (elle est totalement transformée en chaleur : *conservation de l'énergie),* dont la valeur correspond au produit de la *force musculaire par le temps de travail.*

Lors d'un travail musculaire important, les muscles nécessitent 500 fois **plus d'O_2** que lors du repos musculaire. Simultanément, l'organisme doit évacuer les produits de déchet du métabolisme, **H^+**, **CO_2** et **lactates** (p. 72). Ainsi, le travail musculaire provoque des actions régulatrices du système cardiovasculaire et de l'appareil respiratoire.

Lors de l'exercice, le **débit cardiaque** (QC; p. 186) augmente, passant de 5-6 1/min au repos chez un sujet sédentaire à une valeur *max. d'env. 20 l/min* (p. 77 C). Dans ces conditions de travail, **l'activité sympathique** augmente non seulement *la fréquence cardiaque (f;* max. env. 2,5 fois la valeur de repos ; **B)** mais aussi le *volume systolique* (VS ; max. env. 1,2 fois le volume de repos). Pour un exercice de faible ou moyenne puissance, f atteint une nouvelle valeur qui reste en plateau tant que dure l'exercice (aucun signe de fatigue), tandis qu'un *exercice de puissance élevée* devra être assez vite interrompu, car le cœur ne peut plus atteindre le niveau de travail requis (B). L'augmentation du QC n'a pas comme seul but d'élever le débit musculaire (A), mais vise aussi à augmenter le *débit cutané* (évacuation de la chaleur, p. 222), pendant ce temps, les débits sanguins du *rein* et de l'*appareil digestif* deviennent inférieurs à leur valeur de repos grâce au tonus sympathique (A). La **pression artérielle systolique** (p. 206) augmente, la pression diastolique reste stable ce qui se traduit par une augmentation très modérée de la pression moyenne. Plus la masse musculaire est importante, plus les besoins sont élevés ; ceci est vrai pour un travail des bras (taillage de haies) comme des jambes (promenade en vélo). Le travail des bras est plus dangereux pour des patients coronariens ou atteints d'athérosclérose cérébrale que celui des jambes (danger d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral).

Débit sanguin musculaire. Lors de l'exercice musculaire maximal, le débit musculaire de 1 kg de muscle actif augmente jusqu'à 2,5 Vmin (p. 213 A) ce qui correspond à 10% du Qc max. Il doit donc y avoir < de 10 kg de muscles en activité maximale (< 1/3 de la masse musculaire totale). L'augmentation de la perfusion est la conséquence d'une dilatation des vaisseaux qui est réalisée par *des mécanismes chimiques locaux* (PCO_2 ↑, PO_2 1, pH ↓) ou par libération de N0 (p. 212). Lors du simple travail de maintien, cette élévation de débit peut parfois être entravée par la contraction permanente du muscle qui comprime ses propres vaisseaux C'est pourquoi le muscle *se fatigue* plus vite lors du travail statique de maintien postural que lors de l'exercice dynamique (travail périodique).

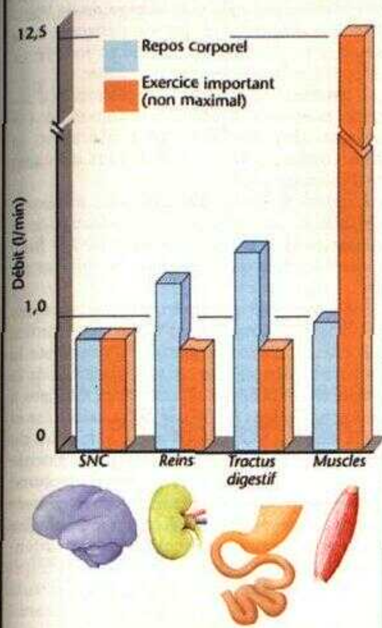
Lors de l'activité corporelle le **débit ventilatoire $\dot{V}_E$** s'élève (Cl) de 7,5 1/min env. au repos jusqu'à 90-1201/min max. (C3). Cette augmentation est possible grâce à une augmentation de la fréquence respiratoire (max. 40-50 min-i; C2) mais aussi du volume courant (max. env. 21). La combinaison d'une augmentation simultanée de la ventilation et du QC permet d'élever **l'extraction d'O_2** et d'augmenter la **$\dot{V}O_2$** de 0,3 1/min au repos jusqu'à 3 1/min chez le sujet sédentaire ($\dot{V}O_2$ max., voir ci-dessous, C4 et p. 76). Pour extraire 11 d'O au repos, 25 1 d'air doivent être inspirés, ce qui signifie que *l'équivalent respiratoire* (= $\dot{V}_E/\dot{V}_{O2}$) est de 25, cette valeur pouvant atteindre 40-50 pour un travail continu maximal.

L'augmentation importante de VO à l'exercice s'accompagne également d'une augmentation de **l'extraction d'O_2** dans les capillaires tissulaires (l'acidose et l'augmentation de la température déplacent la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la droite; p. 129 B). L'extraction d'O_2 se calcule à partir de la différence artério-veineuse en 0 (DavO) et du débit sanguin (1/min). **L'extraction maximale d'O_2 $\dot{V}O_2$ max** est égale à :

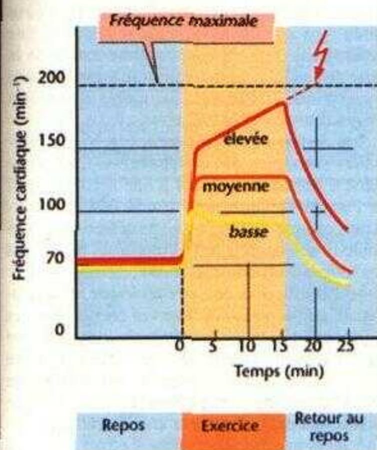
$\dot{V}O_2$ max = f max • VS max • $DavO_2$ max

$\dot{V}O_2$ max dépend du poids corporel, ce **qui** équivaut de manière idéale à la puissance fonctionnelle corporelle (p. 76).

A. Débits sanguins de différents organes au repos et à l'exercice

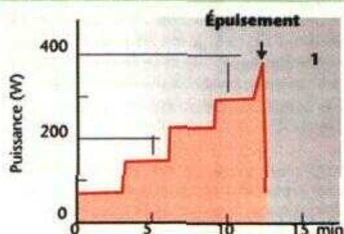


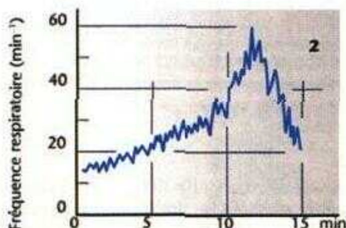
B. Fréquences cardiaques lors d'exercices de puissances croissantes

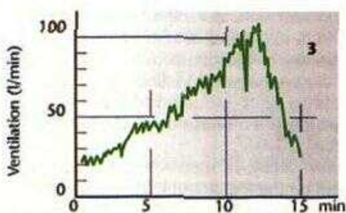


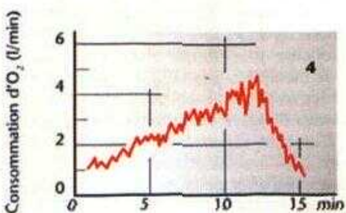
C. Respiration lors de l'exercice musculaire











(d'après Stegemann)

Rendement corporel, entraînement

Pour mesurer le rendement corporel, que ce soit chez des sportifs afin de contrôler l'entraînement ou chez des malades pendant leur reéducation, on emploie des méthodes standardisées utilisées comme épreuves ou tests spécifiques : c'est **l'ergométrie.** Un certain nombre de paramètres physiologiques sont utilisés, comme l'extraction d'O_2 (VO_2), les fréquences respiratoire et cardiaque (p. 74) et la lactacidémie (A) avec des valeurs standards respectives en fonction des épreuves physiques effectuées (en W ou W/kg KG).

L'*ergométrie fahrradique* permet, grâce à **un** frein, de déterminer la puissance développée, en watts ; l'épreuve ergométnque sur *tapis roulant* incliné (angle a) permet de calculer le travail (W) effectué [masse corporelle (en kg) • accélération terrestre g (en m • s^{-2}), distance parcourue (en m) - sm a • 1/temps de parcours (s^{-1})] Dans le *step-teit* de Margana, le sujet effectue aussi vite que possible une épreuve pour gravir des marches d'escalier ce qui permet de calculer le travail effectué comme étant le produit de masse corporelle (en kg) g (m • s^{2}) • hauteur/temps (m • s^{-1}) II existe en dehors de cela des méthodes ergométnques spécifiques aux pratiques sportives.

Dans les *tests courts* (10-30 s) la performance peut être mesurée à partir de la quantité d'énergie anaérobique très rapidement disponible dissipée par l'organisme (créatine-phosphate, glycogène musculaire) et dans les *tests de durée moyenne* (30-180 s) à partir des capacités de la glycolyse anaérobique (p. 72). La performance aérobique continue et de longue durée (avec oxydation du glucose et des acides gras libres) peut être appréciée à partir de la **consommation maximale d'O_2 (VO max)** mesurée (p. 74).

Dès le début, le métabolisme anaérobique provient de l'acide lactique qui est dissocié en lactates et en ions H^+. Lors des exercices très difficiles (aux env. de 2/3 de la capacité énergétique maximale) l'augmentation de la production énergétique aérobique ne suffit pas, aussi le métabolisme anaérobique s'accroît parallèlement de manière importante, ce qui se traduit par une *ai idose* (lactique) et une augmentation de la **concentration en lactates** dans le plasma (A). Tant que la production de lactates ne dépasse pas 2 mmol/1 *(seuil aérobique)* les épreuves réalisées peuvent être tolérées longtemps, par contre une lactatémie supérieure à 4 mmol/1 *(seuil anaérobique)* signifie que la *limite de performance* est atteinte. Ce n'est pas le lactate en lui-même qui provoque l'interruption de l'exercice mais l'augmentation de l'acidose. La *dégradation du lactate* s'effectue dans le foie et le cœur où il est oxydé en ions H^+ et CO_2 ou utilisé pour la néoglucogenèse.

L'entraînement permet d'augmenter et d'atteindre la capacité fonctionnelle corporelle. On distingue trois catégories d'entraînement, la plupart du temps deux ou trois d'entre elles sont combinées simultanément :

• L'*apprentissage moteur* permet l'amélioration de la coordination neuromusculaire et de la motivation (par ex. la dactylographie) et bien d'autres choses qui se passent au niveau du fflVC.

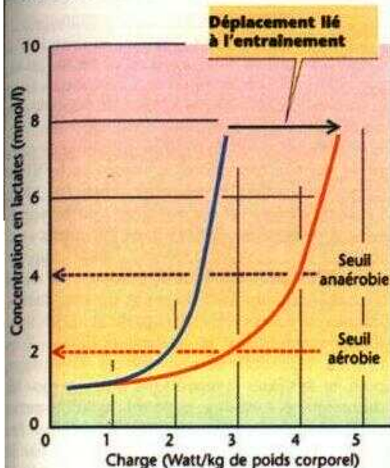
• L'*entraînement d'endurance*, c'est-à-dire des épreuves submaximales et de longues durées (par ex. une course de marathon) augmente la capacité oxydative (par ex. augmentation de la densité en mitochondries) des unités motrices à contraction lentes (p. 58), le débit cardiaque et par là même la VO max (**B** et C). Si le poids du cœur augmente, le volume systolique augmente également (C), il en est de même du volume courant respiratoire; ce qui a comme conséquence des fréquences cardiaque et respiratoire de repos plus faibles que celles du sujet sédentaire (C). Chez le sujet en bonne santé, la respiration ne constitue pas un facteur limitant de la VO_2 max, ce sont les performances de l'appareil cardiovasculaire. L'entraînement de longue durée élève le niveau des lactates tandis que le travail musculaire est moindre et plus tardif que chez le sujet sédentaire (A).

• L''*entraînement de force,* c'est-à-dire une épreuve maximale mais seulement de courte durée (par ex. l'haltérophilie), conduit à une hypertrophie musculaire (= augmentation de la taille des cellules musculaires) et à une capacité glycolytique élevée dans les unités motrices à contraction rapide (p. 58).

Des performances corporelles élevées inhabituelles entraînent des **courbatures.** Ce phénomène *n 'est pas* consécutif à une accumulation de l'acide lactique mais à des microtraumatismes qui conduisent à une tuméfaction et à la douleur ou encore à des symptômes traduisant des (micro-)inflammations (D).

La **fatigue** peut être *périphérique,* consécutive à l'épuisement des réserves énergétiques et à l'accumulation des produits du métabolisme qui survient dans les muscles en activité et se traduit plus particulièrement par l'arrêt de l'exercice (p. 66). On parle *de fatigue centrale* lorsque par ex. une douleur consécutive à l'activité physique persiste après l'effort dans les muscles et les articulations mises en jeu et porte ainsi atteinte à la motivation.

A. Concentration en lactates à l'exercice

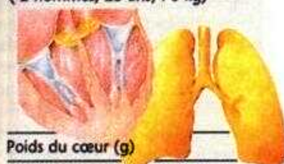


B. Consommation maximale d'O_2

Consommation d'oxygène $\dot{V}o_2$ (ml/min/kg de poids corporel)

		Au repos		$\dot{V}o_2$ max
Femmes 	sédentaires	2,3	→ →	38
	entraînées	3,3	→ →	55
Hommes 	sédentaires	3,2	→ →	44
	entraînés	4,8	→ →	67

C. Comparaison entre non-sportif et sportif de longue date





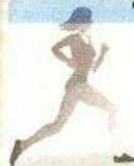


Paramètre physiologique (2 hommes, 25 ans, 70 kg)	**Non-sportif** Au repos	maximal	**Sportif de longue date** Au repos	maximal
Poids du cœur (g)	300		500	
Volume sanguin (l)	5,6		5,9	
Fréquence cardiaque (min^{-1})	80 → →	**180**	40 → →	**180**
Volume systolique (ml)	70 → →	**100**	140 → →	**190**
Débit cardiaque (l/min)	5,6 → →	**18**	5,6 → →	**35**
Débit ventilatoire (l/min)	8,0 → →	**100**	8,0 → →	**200**
Consommation d'O_2 (l/min)	0,3 → →	**2,8**	0,3 → →	**5,2**

(Données en partie d'après von H. J. Ulmer)

D. Courbatures

Charge élevée inhabituelle pour *un muscle donné*



Déchirure du disque Z



Perte de force

Plusieurs heures →

Dégradation protéique

Déplacement hydrique

Tuméfaction → Douleur

Mauvais débit

Étirement réflexe

Organisation du système nerveux végétatif

Le *système nerveux de la vie de relation* (nerfs des muscles squelettiques, de la sensibilité superficielle, des organes des sens, etc.) repond en général aux stimuli externes par une *réponse dirigée vers l'extérieur* (par ex. réflexe de fuite; p. 320). Beaucoup de ses activités sont sous le contrôle de la *volonté* et se déroulent *consciemment.* Le **système nerveux végétatif** (SNV), par contre, **régule les fonctions des organes internes, de l'appareil circulatoire,** les adapte aux besoins du moment (par ex. réaction orthostatique, réaction de préparation à l'exercice musculaire) et contrôle aussi les fonctions dites **végétatives** de l'organisme (p. 2). Comme ces activités échappent au contrôle volontaire, le SNV est aussi appelé *système nerveux autonome.*

A la périphérie du corps, le système nerveux végétatif et le système nerveux de la vie de relation sont anatomiquement et fonctionnellement bien séparés (A), alors qu'ils présentent entre eux des liens étroits au niveau du système nerveux central (p. 266). Le *SNV périphérique* comporte *des fibres efférentes* (vers la périphérie) et *des fibres afférentes* (vers le système nerveux central) qui constituent la base du système. Ces voies provenant des récepteurs des organes internes (œsophage, tractus gastro-intestinal, foie, poumons, cœur, artères, vessie, etc.) constituent les *afférences viscérales.* Leur dénomination habituelle mentionne les nerfs que ces voies utilisent (par ex. afférences vagales).

L'arc **réflexe** avec ses voies afférentes (viscérale et/ou somatique) et ses voies efférentes (végétative et/ou somatique) est la base fonctionnelle du système nerveux végétatif. Les fibres afférentes véhiculent les *sensations cutanées* (par ex. les sensations nociceptives, p. 316) de même que les informations en provenance des *mécanorécepteurs* et *chémorécepteurs des* poumons, du tractus gastro-intestinal, de la vessie, du système vasculaire, des organes génitaux, etc. Les fibres efférentes commandent les réponses réflexes des *muscles lisses* (p. 70) des différents organes (yeux, poumons, appareil digestif, vessie, etc.) et le fonctionnement du *cœur* (p. 194) et des *glandes.* Les afférences de la peau ou des organes des sens (par ex. stimulation lumineuse) et les efférences responsables de la toux ou du vomissement sont des exemples des *nombreux rapports qui existent au niveau du système nerveux végétatif.*

Des réflexes simples peuvent se dérouler à *l'intérieur* même d'un organe (par ex. p. 244). par contre les mécanismes plus complexes sont contrôlés par les **centres végétatifs supérieurs du** SNC (moelle épinière, voir ci-dessous. A). *L'hypothalamus* est le centre intégrateur le plus élevé dans la hiérarchie ; il supervise le SNV dans l'élaboration de ses programmes (p. 330). Le *cortex cérébral* est aussi un centre supérieur d'intégration du SNV avec les autres systèmes.

Le SNV **périphérique** se compose de deux parties distinctes tant du point de vue anatomique que fonctionnel (A et p. 80 et s), les systèmes *sympathique* et *parasympathique.* Les centres végétatifs correspondants se situent. pour le système sympathique dans la *moelle thoracique* et *lombaire,* et pour le système parasympathique dans le *tronc cérébral* (pour le yeux, les glandes et les organes innervés par 1 nerf vague) et dans la *moelle sacrée* (pour 1 vessie, une partie du gros intestin et les organe génitaux) (A). De ces centres, les *fibres pré-ganglionnaires* partent vers la périphérie et font relais au niveau des **ganglions** synaptiques avec les *fibres post-ganglionnaires.*

Les fibres pré-ganglionnaires **sympathiques** de la moelle épinière se terminent dans les *ganglions du tronc sympathique,* dans les *ganglions du cou* et de *l'abdomen* ou encore dans les ganglions terminaux. C'est à ce niveau que le signal *cholinergique* (médiateur : *l'acétylcholine ;* p. 82) est transmis vers les fibres post-ganglionnaires, celles-ci vont stimuler les organes terminaux (excepté les glandes sudoripares) au moyen d'un signal *adrénergique* (médiateur : la *noradrénaline ;* A et p. 84 et ss).

Les ganglions du **parasympathique** se situent à proximité voire même à l'intérieur de l'organe cible. Le neuromédiateur du système parasympathique, au niveau ganglionnaire comme au niveau de l'organe cible, est *cholinergique* (A).

La plupart des organes sont innervés par les systèmes sympathique et parasympathique; c'est pourquoi leur réponse à chacun de ces systèmes peut être opposée *(antagoniste,* par ex. au niveau du cœur) ou *complémentaire* (par ex. au niveau des organes sexuels).

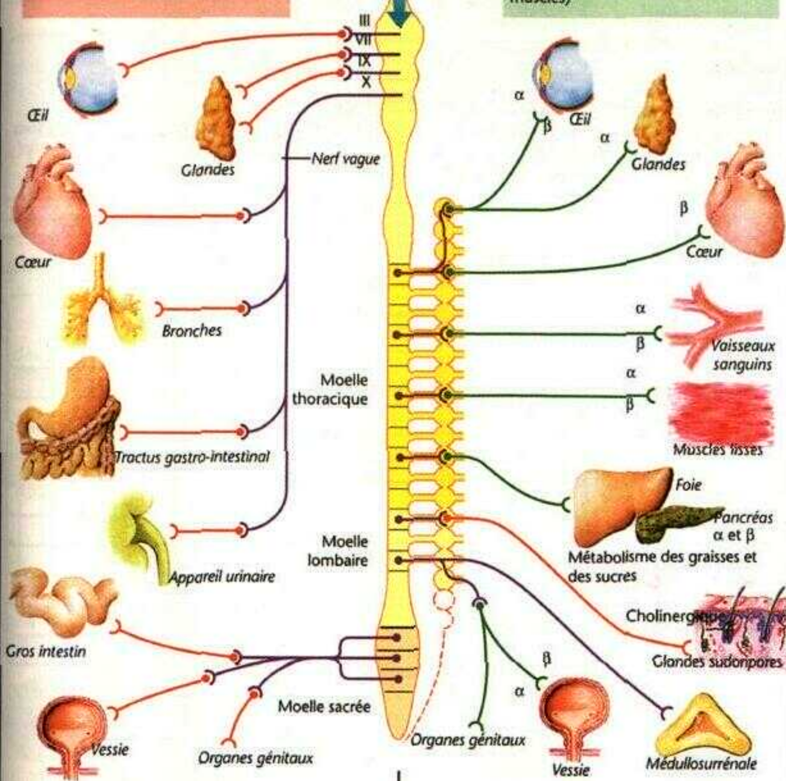
La **médullosurrénale** est une glande mixte, à la fois ganglion sympathique et glande à sécrétion hormonale : les fibres pré-ganglionnaires sympathiques (cholinergiques, voir ci-dessus) provoquent la libération de l'*adrénaline* et de la *noradrénaline* dans la *voie sanguine* (P. 86).

A. Le système nerveux végetatif (autonome) - Vue schématique

Système parasympathique
(centres cranio-sacrés)
agent transmetteur :
préganglionnaire : acétylcholine
post-ganglionnaire : acétylcholine

Modulation de la commande pas les centres supérieurs

Système sympathique
(centres thoracolombaires)
agent transmetteur :
pré-ganglionnaire : acétylcholine
post-ganglionnaire : noradrénaline
(exceptions : glandes sudoripares, certains vaisseaux irriguant les muscles)



Récepteurs cholinergiques :

nicotiniques
- toutes les cellules ganglionnaires post-sympathiques, par ex. dendrites
- médullosurénale

muscariniques
- toutes les fibres post-ganglionnaires parasympathiques, fibres agissant sur l'organe cible (y compris les glandes

Récepteurs adrénergiques

α en général entraînent la contraction (exception au niveau du tractus digestif ils provoquent la relaxation)

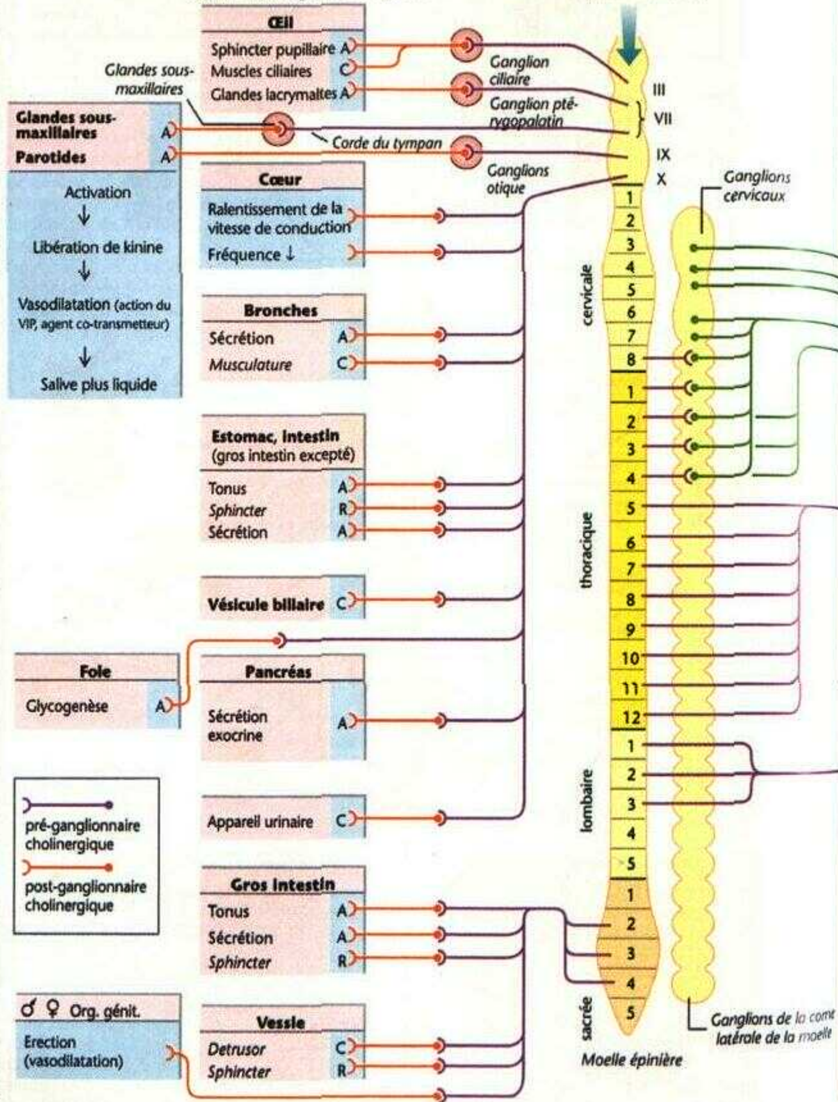
β en général entraînent un ralentissement (exception au niveau du cœur une accélération)

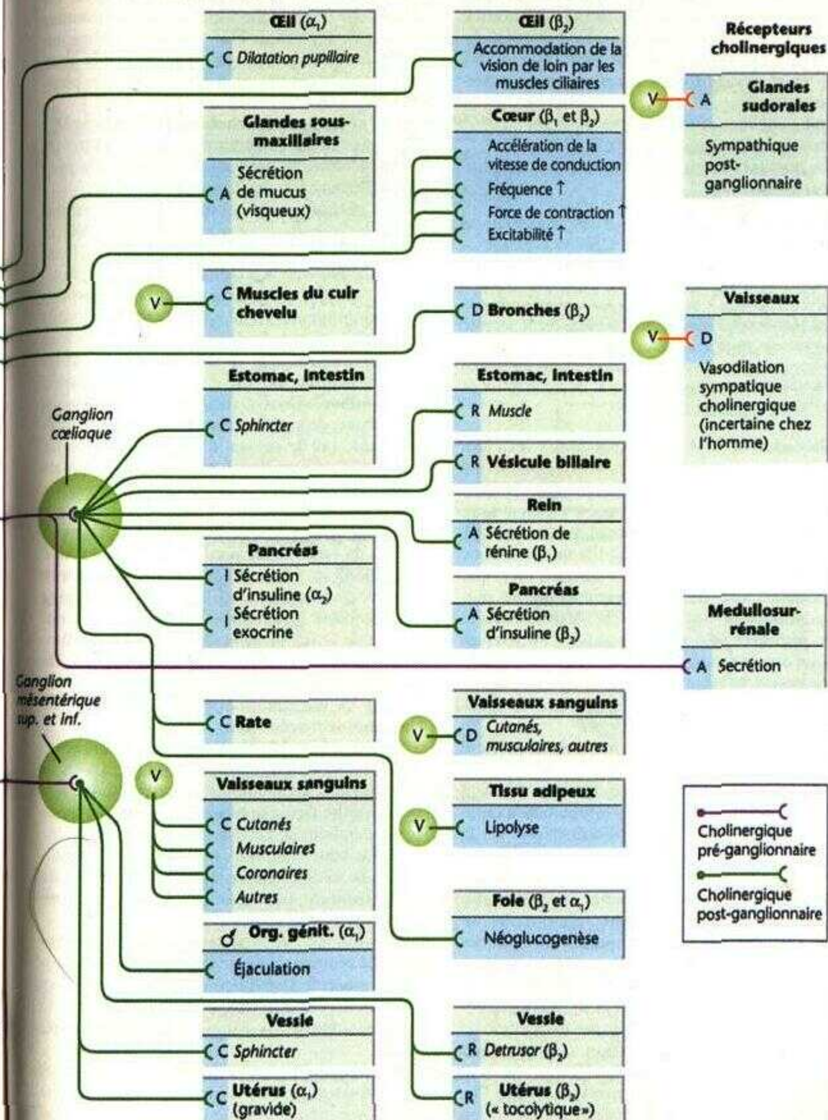
β1 cœur

β2 bronches, vessie, utérus, tractus digestif, etc.

post-ganglionnaire : cholinergique — préganglionnaire : cholinergique — post-ganglionnaire : adrénergique

A. Fonctions du système nerveux végétatif





A = Activation | I = Inhibition | C = Concentration | R = Relâchement | D = Dilatation

L'acétylcholine en tant que neuromédiateur du SNV

L'acétylcholine (ACh) n'est pas seulement le transmetteur au niveau de la plaque motrice (p. 56) et du SNC, mais également celui du **système nerveux végétatif** (SNV) et même (p. 78 et ss) de toutes les terminaisons nerveuses
- pré-ganglionnaires
- post-ganglionnaires parasympathiques et
- de quelques terminaisons sympathiques post-ganglionnaires.

La **synthèse de l'ACh** s'effectue dans le cytoplasme des terminaisons nerveuses. L'acétylcoenzyme A (AcCoA) se forme dans les mitochondnes Son groupement acétyl se fixe sur la choline grâce à la *choittîe-acétyl-transférase*. Cette enzyme est synthétisée dans le soma des cellules nerveuses et transportée le long de l'axoplasme jusqu'à la terminaison nerveuse (p. 42). La chotine est captée du milieu extra-cellulaire au moyen d'un transporteur; ce transport est le facteur limitant de la vitesse de synthèse de l'ACh.

Libération de l'ACh. Le contenu des vésicules de la terminaison nerveuse pré-synaptique est libéré dans l'espace synaptique lorsque l'arrivée d'un potentiel d'action nerveux (PA) vient augmenter la concentration cytosolique du $Ça^{2+}$ (A et p. 50 et ss). L'adrénaline et la noradrénaline peuvent permettre la libération de l'ACh par l'intermédiaire des a,-adrénorécepteurs pré-synaptiques (p. 84). Au niveau des fibres parasympathiques post-ganglionnaires, l'ACh, en se fixant sur des auto-récepteurs pré-synaptiques (récepteurs M-cholinergiques, voir ci-dessous) peut agir de la même façon (voir B pour l'exemple évoqué).

Au niveau post-synaptique, l'ACh se lie à des **récepteurs cholinergiques,** à d'autres au niveau des ganglions végétatifs du SNV, à d'autres enfin au niveau des terminaisons parasympathiques innervant les organes (par ex. le cœur, le muscle lisse oculaire, les bronches, les uretères et la vessie, les organes génitaux, les vaisseaux sanguins, le tractus digestif mais aussi les glandes salivaires, lacrymales et (innervées par le sympathique) les glandes sudoripares; p. 80 et s.). Il existe deux types principaux de récepteurs pour l'acétylcholine, les récepteurs *N (nicotine)*- et *M (muscarino)-cholinergiques* (transmission par la nicotine ou par le poison d'un champignon, la muscarine).

Les **récepteurs N-cholinergiques** peuvent être différenciés en un **type nerveux N_N** que l'on trouve dans les ganglions végétatifs (A) et un **type musculaire N_M** que l'on rencontre au niveau de la plaque motrice (p. 56) et on peut même distinguer d'autres sous-unités. Ces différents types ont en commun un même fonctionnement faisant intervenir un récepteur cholinergique et un canal ionique, ce sont des *récepteurs ionotropes.* La liaison de l'acétylcholine produit un courant entrant de Na^+ et de $Ça^{2+}$ et par là-même un *PPSE précoce* (p. 50 et ss.) qui, lorsque le seuil est atteint, engendre un potentiel d'action post-synaptique (A).

Les **récepteurs M-cholinergiques** (type M - M_5) agissent sur la transmission synaptique de manière indirecte par l'intermédiaire de la protéine G *{récepteurs métaboîrope).*

Le **récepteur M_1-cholinergique**, présent dans les *ganglions végétatif',* (A), le *SNC* et les *cellules des glandes exocrines* est actif par l'intermédiaire de la protéine G de la phospholipase C_n (PLC). De plus au niveau des neurones post-ganglionnaires l'IP_3 (inositoltriphosphatel et le DAG (diacylgiycérine) sont libérés en tant que second messager (p. 276) et produisent un courant entrant de $Ça^{2+}$ et un PPSE tardil (A **au** milieu). Ceux-ci modulent la transmission synaptique, de la même manière qu'un transmetteur peut, par le moyen d'un peptide agissant comme cotransmetteur (action de quelques minutes), générer un *PPSE* ou un *PPSI peptidergique* (A à droite).

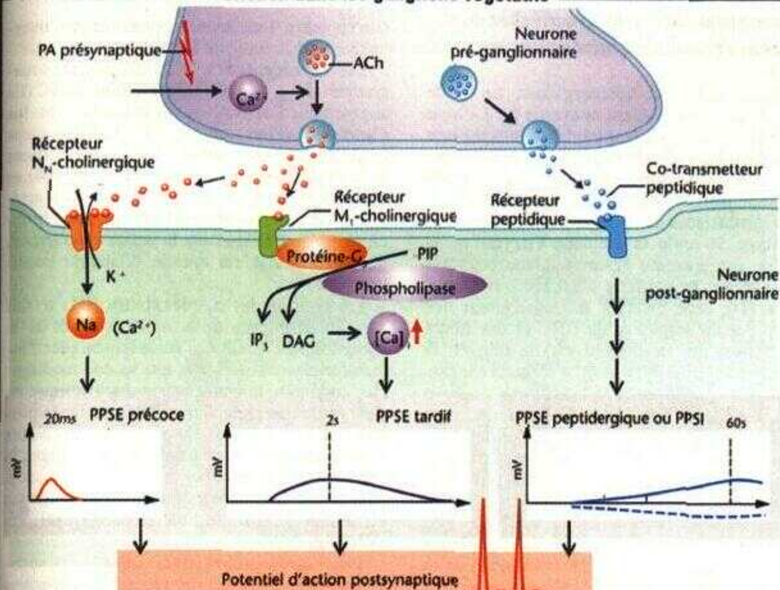
Le **récepteur M -cholinergique,** qui agit au niveau du *cœur,* le fait par l'intermédiaire d'une protéine-G_i (p. 274 et s.) qui au niveau du nœud sinusal, du nœud auriculo-ventriculaire comme de l'oreillette provoque *l'ouverture du canal K^+* et a de ce fait un effet chronotrope et dromotrope négatif sur l'excitation cardiaque (B). De plus, la protéine G inhibe l'action de *l'adényl-cyclase* ce qui diminue le courant entrant de Ca^{2+} dans le cytosol (B).

Le **récepteur M_3-cholinergique** se rencontre au niveau de *la musculature lisse* (p. 70) ou sa liaison avec l'ACh conduit à une réaction identique à celle des récepteurs M_1 et déclenche un courant entrant de $Ça^{2+}$ qui conduit à la contraction. Par cette reaction $Ça^{2+}$-dépendante, l'activation de la NO-synthase (par ex. au niveau de l'endothélium), peut aussi provoquer, au moyen du N0, une relaxation (p. 278).

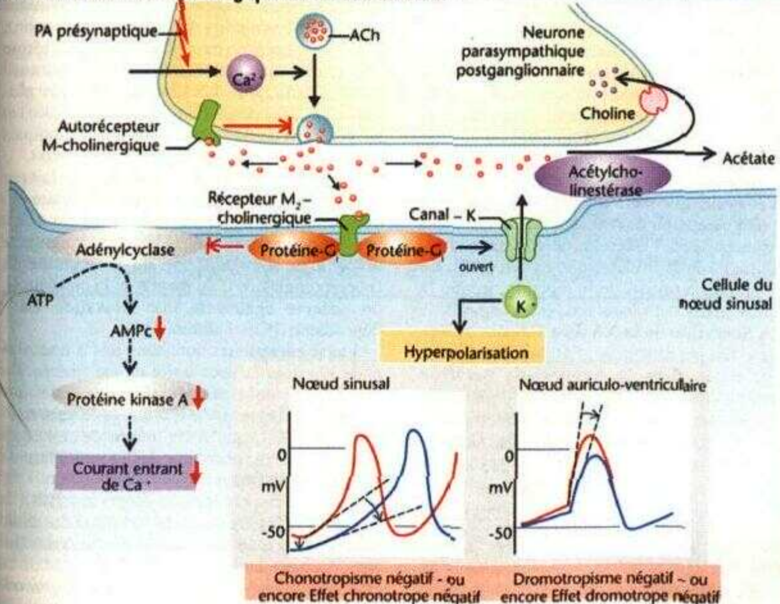
L'action de l'ACh se **termine** par sa séparation des récepteurs au niveau de la fente synaptique grâce à l'acétylcholinestérase (p. 56). 50% de la choline libérée est recaptée par la terminaison pré-synaptique (voir un exemple enB).

L'antagoniste de tous les types de récepteurs M-cholinergiques est l'*atropine,* pour le type M, la *pirenzépine*, pour le type N.. la *tubocurûrine* (voir aussi p. 56) et pour le type N_N le *trimétaphan.*

A. Transmission de l'excitation dans les ganglions végétatifs



B. Transmission cholinergique au niveau du cœur



Catécholamines, neuromédiateurs adrénergiques et adrénorécepteurs

Dans les neurones adrénergiques, un acide aminé, la *L-tyrosine,* est convertie en *L-Dopa* (L-Dihydro-/'hénylfllamne) par un mécanisme enzymatique. La L-Dopa est le précurseur des trois **Catécholamines** naturelles que sont la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline, qui sont synthétisées dans cet ordre par voie enzymatique. Si seule la première enzyme de la chaîne est présente *(L-amino-décarboxylase aromatique)* la synthèse s'achève à la **dopamine** (D), celle-ci étant le transmetteur des voies dopaminergiques du SNC et des fibres végétatives qui se dirigent vers le rein. Si le neurone renferme également la seconde enzyme (*dopamine-β-hydroxylase*), la synthèse s'achève à la **noradrénaline** (NA). Celle-ci est, avec l'ATP, le SIH ou le NPY (voir ci-dessous) comme cotransmetteurs, le médiateur de la plupart des terminaisons sympathiques post-ganglionnaires et des fibres noradrénergiques au niveau du SNC. Dans la médullosurrénale (voir ci-dessous) et dans les neurones adrénergiques de la moelle épimère, la NA (au moyen de la *phényléthanolamme-N-méthyltransférase)* et **l'adrénaline** (A) sont aussi synthétisées.

Les **fibres nerveuses** amyélmiques **sympathiques post-ganglionnaires** sont *boursouflées* par des *varicosités* (en chapelet) (A). Ces varicosités établissent des contacts synaptiques (pas toujours très étroits) avec l'organe cible et sont aussi le lieu de **synthèse** et d'accumulation de la NA. La L-tyrosine est active au niveau des terminaisons nerveuses précitées (Al) ou elle est convertie en D. Cette conversion est accélérée par une stimulation adrénergique (phosphorylation enzymatique par l'intermédiaire du PKA, A2) (augmentation de la fourniture de D). La D est transportée à l'intérieur de *vésicules chromaffines* et de là transformée en NA (A3). La NA, produit terminal de la réaction, inhibe la reaction (retrocontrôle ou feed-back négatif).

La **libération de la** NA dans l'espace synaptique se fait par exocytose ; l'arrivée d'un potentiel d'action dans la terminaison nerveuse entraîne l'apparition d'un courant entrant de $Ça^{2+}$ qui joue un rôle déterminant (A4 et p. 50).

Les **adrénorécepteurs (AR; B).** On distingue quatre principaux types de récepteurs (a -, α_2-, β_1-, β_2-AR) différenciables selon leur sensibilité à l'adrénaline, la noradrénaline ainsi qu'à leurs agomstes ou antagonistes. Alors que l'adrénaline agit sur tous les récepteurs, la noradrénaline n'agit qu'au niveau des récepteurs p_2. L'isoprénaline par ex. n'active que les p-récepteurs et la phentolamine n'agit que sur les a-récepteurs. Tous les AR sont actifs par l'intermédiaire de la *protéine G* (tableau p. 55).

Les α_1**-récepteurs** (Bl), divisés en sous-groupes (α_{1ABD}), se rencontrent dans le SNC (il„ augmentent l'activité sympathique), dans les glandes salivaires, dans le foie (ils augmentent la glycogénolyse), dans les reins (ils modifient le seuil de libération de la rémne; p. 184) et dans les muscles lisses (contraction des artérioles, de l'utérus, du canal déférent, des bronchioles, des sphincters de la vessie et du tractus gastro-intestinal, du muscle dilatateur pupillaire).

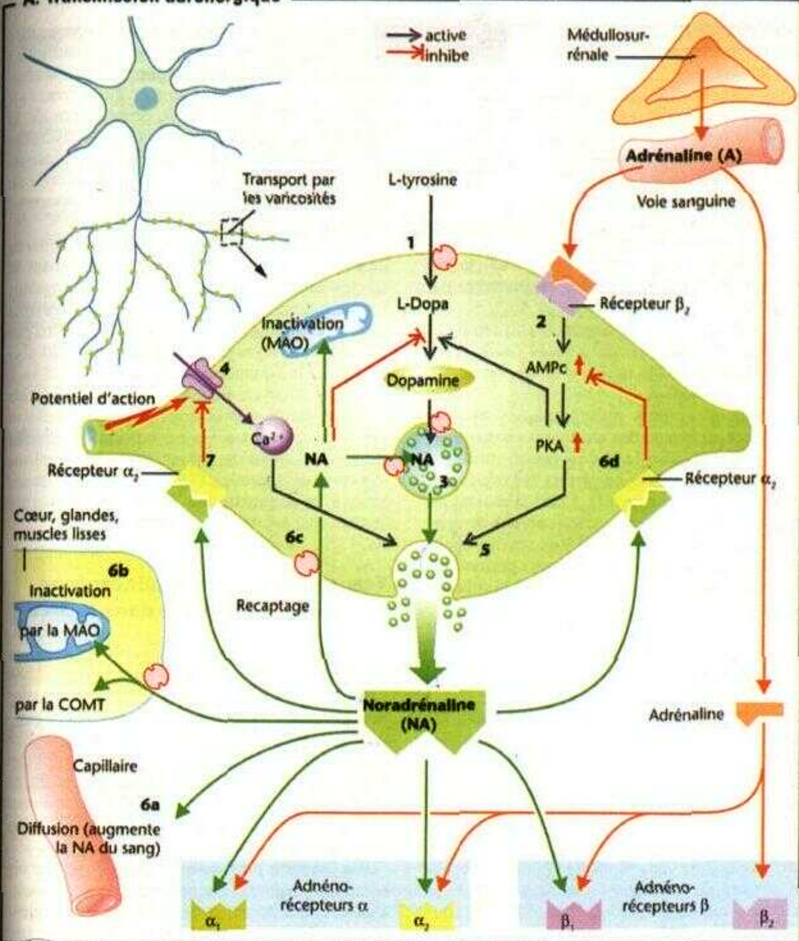
L'activation des α_1**-récepteurs (Bl)** se fait par l'intermédiaire de la *protéine G* et de la *phospholipase C*ₒ (PLC) via la liaison avec *î'inositol-triphosphàte* en tant que second messager (IP_3 augmente la concentration cytosolique en $Ça^{2+}$) et la *diacylgiycérine* (DAG, active la protéine kinase C = PKC). De plus les a,-récepteurs (également par l'intermédiaire de G) activent la dépendance $Ça^2$ *-canal K* * (tableau p. 55) Enfin ils hyperpolarisent par ex. la musculature du tractus gastro-intestinal et provoquent son relâchement.

Les α_2**-récepteurs** (B2), divisés en sous-groupes (α_{2ABC}), se rencontrent notamment dans le SNC (ils augmentent l'activité sympathique, ils diminuent la pression sanguine par le moyen de la clonidine comme α_2-agoniste), dans les glandes salivaires (ils diminuent la sécrétion). dans le pancréas (ils diminuent la sécrétion d'insuline), dans le tissu adipeux (ils diminuent la lipolyse), dans les thrombocytes ou plaquettes sanguines (ils diminuent l'agrégation) et aussi au niveau de terminaisons présynaptiques neuronales (autorécepteurs, voir ci-dessous).

L'activation des a,-récepteurs (B2) se fait par l'intermédiaire de la *protéine G_i* (sous-unité α_1) de l'adénylcyclase (dont l'activation conduit a une augmentation de l'AMPc) et augmente grâce à la sous-unité βγ de la protéine G_i (hyperpolarisation) ; au moyen de la *protéine G* on observe également une relaxation Ca^{2+}-dépendante ($[Ca^{2+}]_i$ diminue).

Les **p-récepteurs** sont tous liés à une *protéine G* , dont la sous-unité α_S est libérée par l'activation de l'adénylcyclase en tant que second messager. L'AMPc active la *protéine-kinase A* (PKA) qui, selon le type de cellule er bout de chaîne, phosphoryle les protéines de manière différente.

Ainsi, à travers les β_1**-récepteurs** (B3), la NA ou l'A provoquent l'ouverture du canal $Ça^{2f}$ de type L au niveau de la membrane cellulaire du *cœur,* ce qui augmente le $Ça^{2+}$ et de ce fait aboutit aux effets *chrono-, dromo-* et *tow trope positifs* au niveau cardiaque. Au niveau du



▶

cœur, la protéine G_s agit de manière directe en augmentant la probabilité du canal Ca^{2+} de s'ouvrir en réponse à l'étirement. Dans les *reins* l'augmentation de la libération de rénine se fait par l'intermédiaire des β_1-récepteurs.

L'activité des **β_2-récepteurs adrénergiques** (**B4**), via l'augmentation de l'AMPc, provoque la diminution de $[Ca^{2+}]_i$ et aboutit à une *dilatation* des vaisseaux musculaires et des bronchioles et à une *relaxation* de l'utérus, du canal déférent et de la musculature du tractus gastro-intestinal. Les β_2-récepteurs permettent aussi la libération d'insuline et l'augmentation de la lipolyse (dans le foie et le muscle) de même qu'une augmentation de l'agrégation plaquettaire. L'épanchement de NA au niveau des fibres noradrénergiques se fait par l'intermédiaire des β_2-récepteurs présynaptiques (**A2, 5**).

Au niveau du tissu adipeux brun, l'activation des **β_3-récepteurs** augmente la production de chaleur (p. 222).

L'action de la NA est **stoppée (A6a-d)**
• par *diffusion* de **la** NA **de la fente** synaptique vers le sang,
• par *dégradation extraneuronale de la NA* (dans le cœur, les glandes, les muscles lisses, **la** glie et le foie) et suspension de son utilisation intracellulaire par l'intermédiaire de la catéchol-0-méthyltransférase (COMT) et de la monoamine-oxydase (MAO),
• par *recaptage* de la NA (70 %) dans la terminaison nerveuse présynaptique vers les vésicules au moyen d'un transport actif (A3), tandis que dans la cellule la NA libre est inactivée par la MAO.
• La NA de la fente synaptique agit aussi **sur** les a,-récepteurs présynaptiques *(autorécepteur!,,* **A6d,** 7), ce qui inhibe la libération de NA des autres vésicules.

Les a-récepteurs présynaptiques existent également au niveau des terminaisons cholinergiques, par ex. dans le tractus gastro-intestinal (motilité diminuée) et au niveau des oreillettes (effet dromotrope négatif). Enfin il existe des récepteurs M-cholinergiques au niveau des terminaisons noradrénergiques. Les actions opposées de ces deux types de récepteurs permettent, d'une certaine manière, d'assurer la régulation périphérique du système nerveux végétatif.

La médullosurrénale

Dans les cellules de la médullosurrénale, les influx transmis par les fibres sympathiques préganglionnaires (cholinergiques, p. 81) sont transformés en signaux hormonaux, et aboutissent dans 95 % des cellules à la libération **d'adrénaline** (A) et dans les 5 % restants à celle de noradrénaline (NA), lesquelles sont libérées dans le sang par exocytose. La synthèse de NA se déroule de la même manière que dans les neurones noradrénergiques (voir ci-dessus), toutefois la NA quitte les vésicules pour gagner à nouveau le cytoplasme où elle est transformée en A par voie enzymatique (voir ci-dessus). L'A active s'accumule alors au niveau de vésicules (granules chromaffines) et de là, au moyen de cotransmetteur (enképhaline, NPY), sera prête pour une nouvelle exocytose.

Lors de **situations d'alarmes** physiques ou de stress émotionnels, les catécholamines libérées par la médullosurrénale augmentent beaucoup. Ainsi, certaines cellules de l'organisme qui ne sont pas innervées par les voies sympathiques participent à des réactions d'alarme. En outre, la libération neuronale de NA est renforcée par l'intermédiaire des p -récepteurs présynaptiques (A2). Les *stimuli* de libération de l'adrénaline par la médullosurrénale (consécutifs à une augmentation de l'activité sympathique) sont par ex. le **travail physique,** le froid, la chdleur, la peur et l'énervement *(«le stress»)*, la *douleur*, le *manque d'O_2* et la *baisse de lu pression artérielle.* Lors d'une hypoglycémie (< 30 mg/dl) par ex., la concentration plasmatique d'A augmente d'environ 20 fois et celle de NA de 2,5 fois environ, si bien que le rapport A NA plasmatique augmente.

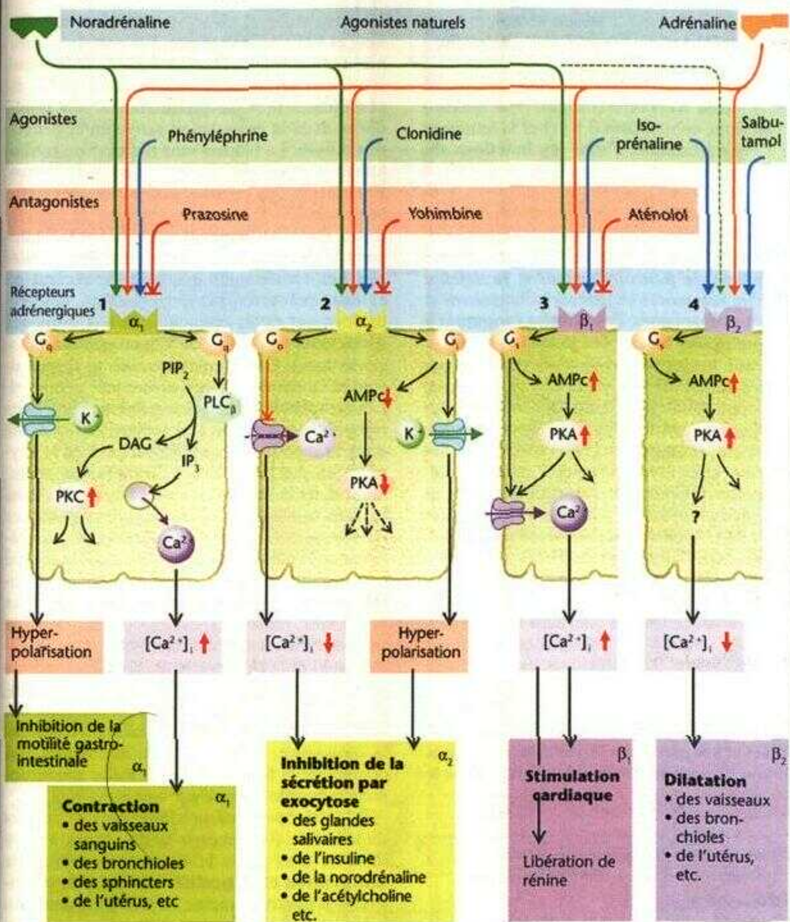
Le rôle **principal de l'adrénaline** libérée dans les situations d'alarme est de mobiliser le stock d'énergie chimique *(lipolyse, glycogénu lyse).* Dans les muscles squelettiques, l'A permet l'absorption du glucose (p. 282) et accélère par mécanisme enzymatique la dégradation du glycogène et la formation de lactate (p. 72 et ss.) Grâce au débit cardiaque, le débit des muscles actifs augmente et dans le même temps le débit et l'activité du tractus gastro-intestinal diminue (p. 75 A). Lors d'un stress, les catécholamines stimulent la libération d'hormones, aboutissant ainsi à la reconstitution des stocks d'énergie épuisés (par ex. ACTH ; p. 297 A).

Transmission non cholinergique et non adrénergique dans le SNV

On rencontre aussi d'autres peptides dans les fibres préganglionnaires **sympathiques** che/ l'homme, comme le GRH (gastnn-releasing hormone) et le VIP (vasoactive intestinal peptide), de même que le NYP postganglionnaire (neuropeptide Y) et la SIH (somatostatine) qui agissent tous comme cotransmetteur. Les fibres postganglionnaires **parasympathiques** utilisent aussi le peptide enképhaline (substance P) et/ou le NYP comme cotransmetteur.

La **fonction** principale des peptides déversés au niveau préganglionnaire semble être de *moduler* l'excitabilité des neurones postsynaptiques Dans le SNV, **l'ATP** (adénosine-triphosphate) de même que certains peptides comme le **NPY** et le **VIP** assurent d'importantes *fonction!, de Iran', mission',.* Le VIP et l'acétylcholme se rencontreni fréquemment au niveau des fibres parasympathiques (mais dans des vésicules différentes) des vaisseaux sanguins, des glandes endocrines et sudoripares. Dans le tractus gastro-intestinal, le VIP (conjointement avec le N0, voir ci-dessous 1 provoque le relâchement des fibres musculaires criculaires ainsi que des sphincters et augmente (avec comme cotransmetteurs la dynorphine et la galanine) la sécrétion gastrique.

Le **N0 (monoxyde d'azote)** est enfin libéré au niveau de *terminaisons neuronales* ***nitrogémques*** (p.278).


B. Récepteurs adrénergiques (ou adrénorécepteurs)
Noradrénaline
Agonistes naturels
Adrénaline
Agonistes
Phényléphrine
Clonidine
Iso-
prénaline
Salbu-
tamol
Antagonistes
Prazosine
Yohimbine
Aténolol
Récepteurs
adrénergiques
1
2
3
4
PIP
PLC
DAG
IP
PKC
AMPc
PKA
?
Hyper-
polarisation
Hyper-
polarisation
Inhibition de la
motilité gastro-
intestinale
Contraction
• des vaisseaux
sanguins
• des bronchioles
• des sphincters
• de l'utérus, etc
Inhibition de la
sécrétion par
exocytose
• des glandes
salivaires
• de l'insuline
• de la norodrénaline
• de l'acétylcholine
etc.
Stimulation
cardiaque
Libération de
rénine
Dilatation
• des vaisseaux
• des bron-
chioles
• de l'utérus,
etc.

Composition et fonctions du sang

Chez l'adulte, le **volume sanguin** est corrélé avec la masse corporelle (maigre) (voir tableau) et représente en moyenne 3,6 1 chez la femme et 4,5 1 chez l'homme. Parmi les **fonctions du sang** on peut noter: le *transport* de nombreuses substances (O_2, CO , substances nutritives, produits du métabolisme, vitamines, électrolytes, etc.), le transport de chaleur (réchauffement, refroidissement), la *transmission de signaux* (hormones), le *pouvoir tampon* et la *défense* contre les substances étrangères à l'organisme et les micro-organismes. Les **cellules sanguines** y sont impliquées (v. tabl.) et jouent un rôle prépondérant, notamment les *érythrocytes* qui assurent le transport de l'O, et du CO et, en partie, le tamponnage du pH. Parmi les *leucocytes*, les *granulocyle'*, neutrophiles sont responsables de la défense immunitaire non spécifique, les *monoc\'tes* et les *lymphocytes* de l'immunité spécifique. Les *thrombocytes,* quant à eux, ont une pan importante dans l'hémostase. Le rapport volume des éléments cellulaires/volume total du sang constitue **l'hématocrite** (Ht) (v. tabl. et C).

Le **plasma** sanguin contient des électrolytes, des substances nutritives, des produits du métabolisme, des vitamines, des gaz, ainsi que des protéines en solution (v. tabl.). Les **protéines plasmatiques** (p. 92) participent, entre autres, à la défense immunitaire, au maintien de la pression oncotique qui assure la constance du volume sanguin, au transport des substances non hydrosolubles et à la protection de certaines substances (comme l'hème) contre la dégradation dans le sang et l'élimination rénale. Les protéines diminuent aussi l'efficacité osmotique de plus petites molécules en se combinant à elles. Enfin, de nombreuses protéines plasmatiques sont impliquées dans la coagulation sanguine et dans la fibnnolyse. Le plasma sans fibrinogène (utilisé lors de la coagulation du sang) constitue le *sérum*

Formation des cellules sanguines. Les tissus hématopo'iétiques, chez l'adulte la *moelle osseuse rouge* (os plats), chez le fœtus également la rate et le *foie,* contiennent des *cellule\ souches totipotentes* qui se différencient en cellules précurseurs des myélocytes, des ér)-throcytes et des lymphocytes, sous l'influence de facteurs de croissance hématopo'iétiques (\ ci-dessous). Ces cellules souches se reproduisent elles-mêmes, ce qui assure leur pérennité Les lymphocytes issus des cellules précurseurs lympoi'des acquièrent leur spécificité (en partie dans la moelle osseuse, en partie dans le thymus) et, par la suite, sont formés non seule ment dans la moelle osseuse, mais aussi dans la rate et dans les ganglions lymphatiques *(lymphopolèse).* Toutes les autres cellules pré curseurs prolifèrent et mûrissent dans la moelle osseuse jusqu'à leur stade terminal *(myélopotèse),* puis sont libérées dans le sang. Deux *hormones rénales* sont impliquées dans la myélopoïèse, à savoir l'érythropoietine (v. cidessous) et la *thrombopolétine* qui stimule la maturation et la prolifération des mégacaryocytes et des thrombocytes qui en dérivent. Par ailleurs, il existe une série de facteurs stimulant la croissance, ou au contraire inhibiteurs, qui contrôlent la formation des cellules sanguines dans la moelle osseuse par voie *paracrine.*

L'érythropoietine produite dans le rein et dans le foie (foie chez le fœtus; jusqu'à 90% dans le rein après la naissance) stimule la **maturation et la prolifération des érythrocytes.** L'hypoxie (par ex. séjour en altitude ou hémolyse. A) augmente (par bouche régulatrice) la production d'érythrocytes et leui nombre dans le sang, ce qui y élève aussi le taux de *réticulocytes* (= Jeunes érythrocytes) La **durée de vie** des érythrocytes est d'environ 120 jours. Dans la pulpe de la *rate,* les érythrocytes quittent régulièrement les artérioles poui arriver, après passage à travers des pores étroits, dans le sinus de la rate (B). Au voisinage de ces pores, les érythrocytes âgés sont expulsés et détruits. Leurs débris sont ensuite phagocytés et dégradés par les macrophages de la rate, du foie et de la moelle osseuse. *L'hème* libéré au cours de *l'hémolyse est* dégradé en *bilirubine* (p. 250). Le fer de l'hémoglobine est recyclé (p.90).

Volume sanguin (l) (MC = masse corporelle) :
♂ 0,041 · kg MC + 1,53 ♀ 0,047 · kg MC+0,86

Hématocrite (l_{cell}/l_{sang}) :
♂ 0,40-0,54 ♀ 0,37-0,47

Nombre d'érythrocytes ($10^{12}/l_{sang}$ = $10^6/\mu l_{sang}$) :
♂ 4,6-5,9 ♀ 4,2-5,4

Concentration en hémoglobine (g/l_{sang}) :
♂ 140-180 ♀ 120-160

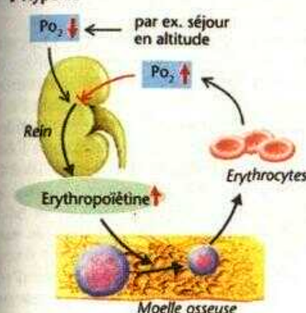
MCH, MCV, MCHC (= **M**ean **C**orpuscular **H**b/**V**olume/ **H**b-**C**oncentration) (**C**)

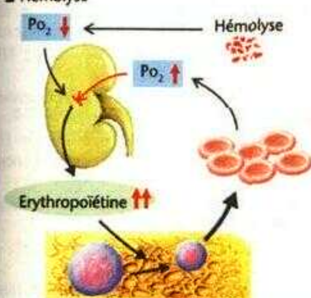
Nombre de leucocytes ($10^9/l_{sang}$ = $10^3/\mu l_{sang}$) : 3-11 (dont 63 % de granulocytes, 31 % de leucocytes, 6 % de monocytes)

Nombre de thrombocytes ($10^9/l_{sang}$ = $10^3/\mu l_{sang}$)
♂ 170-360 ♀ 180-400

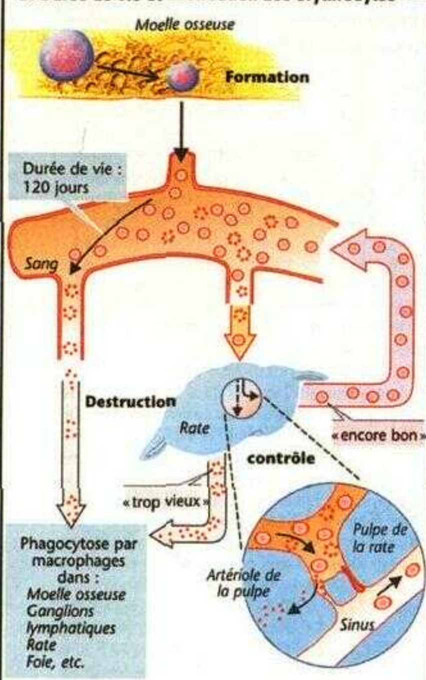
Protéines plasmatiques (g/l sérum) : 66-85 (dont 55-64 % d'albumine)

A. Régulation du nombre d'érythrocytes

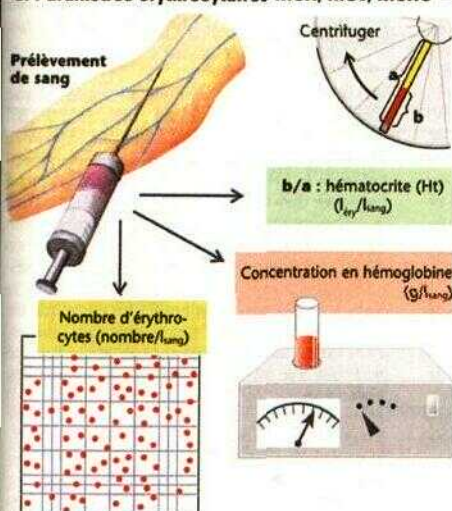




B. Durée de vie et destruction des érythrocytes



C. Paramètres érythrocytaires MCH, MCV, MCHC



MCH (masse Hb moyenne/éry.)

$$= \frac{\text{conc. Hb}}{\text{nombre éry.}} \text{ (g/éry.)}$$

normal : 27 – 32pg

MCV (volume érythrocytaire moyen)

$$= \frac{\text{Ht}}{\text{nombre éry.}} \text{ (l/éry.)}$$

normal : 80 – 100fl

MCHC (conc. Hb moyenne dans les éry.)

$$= \frac{\text{conc. Hb}}{\text{Ht}} \text{ (g/}l_{éry}\text{)}$$

normal : 320 – 360g/l

Métabolisme du fer, érythropoïèse

Les 2/3 environ de la **teneur** totale **en fer** (Fe) de l'organisme (env. 2 g chez la femme, 5 g chez l'homme) sont liés à l'*hémoglobine*, 1/4 forme le *fer de réserve* (ferntine, hémosidérine), le reste est le *fer fonctionnel* (myoglobine, enzymes contenant du fer). Les **pertes de Fe** sont d'environ 1 mg/j chez l'homme et jusqu'à 2 mg/j chez la femme (menstruation, grossesse, accouchement). L'absorption du Fe est *adaptée aux besoins* et a lieu principalement dans le duodénum. Entre 3 et 15% du Fe ingéré avec les aliments sont absorbés (Al), et jusqu'à plus de 25 % en cas de déficit en fer. **L'apport quotidien** minimum **en Fe** devrait donc se situer entre 10 et 20 mg/j (femme > enfant > homme).

Absorption du fer (A2). Le Fe" alimentaire (hémoglobine, myoglobine, enzymes contenant du Fe ; principalement dans la viande et le poisson) est relativement bien absorbé sous forme de **Fe" héminique** après fractionnement de la protéine. Dans la cellule de la muqueuse, le Fe" est détaché de l'hème sous l'action de *ï'hémoxygénase*, puis oxydé en Fe'" qui soit est transféré dans le sang, ou bien séjourne dans la muqueuse, lié à la ferritine, jusqu'à ce qu'il repasse dans la lumière lors de la desquamation cellulaire. Le **Fe non héminique** ne peut être absorbé que sous forme de Fe^{2+}. Le Fe"[1] non héminique doit donc être au préalable réduit en Fe^{2+} par une *ferriréductase* (+ acide ascorbique) au niveau de la surface luminale de la muqueuse (A2, *FR).* Le Fe^{2+} est vraisemblablement absorbé par symport actif secondaire par un transporteur électrogène Fe^{2+}-H^+ (DCT1), en compétition avec Mn^{2+}, Co^{2+}, Cd^{24}', etc. Ceci implique nécessairement un *pH bas du chyme* qui permet (a) d'augmenter le gradient d'H^+ qui entraîne le Fe^{2+} dans les cellules par la voie du DCT_1 et (b) de détacher le Fe alimentaire des complexes. Le transfert du Fe dans le sang est *contrôlé par la muqueuse intestinale.* En cas de carence en Fe, l'aconitase (= protéine régulatrice du Fe) se lie à l'ARNm de la ferritine et inhibe ainsi la traduction de la ferritine dans la muqueuse. De cette manière, une quantité accrue de Fe" absorbé peut parvenir dans le sang. Là, il est oxydé en Fe'" par la coéruloplasmine (+ cuivre) et se combine à 1'*apotransferrine* qui assure le **transport du Fe dans le plasma** (A2, 3). La *transferrme* (= apotransferrine avec 2Fe'") pénètre dans les érythroblastes ainsi que dans les cellules du foie, du placenta, et autres par endocytose grâce à des *récepteurs à la transferrme.* Après avoir cédé le Fe aux cellules cibles l'apotransferrine redevient disponible pour capter le Fe de l'intestin **ou** des macrophages (v. ci-dessous).

Stockage et recyclage du fer (A3). *La ferritine* (dans la muqueuse intestinale, le foie, la moelle osseuse, les érythrocytes et le plasma) qui constitue une « poche » pour 4500 ions Fe^{3+}, est une réserve de fer (environ 600 mg) rapidement disponible, alors que le Fe combiné à l'/ie-*mosidérine* est plus difficilement mobilisable (250 mg de Fe dans les macrophages du foie et de la moelle osseuse). Le Fe de l'Hb ou lié à l'hème, libéré à partir des érythroblastes mal formés et des érythrocytes hémolyses, se fixe à 1'*haptoglobuline* ou bien à l'*hémopectine*, d'où il est transféré par endocytose dans les macrophages de la moelle osseuse ou dans ceux du foie et de la rate, et réutilisé à 97 % (A3).

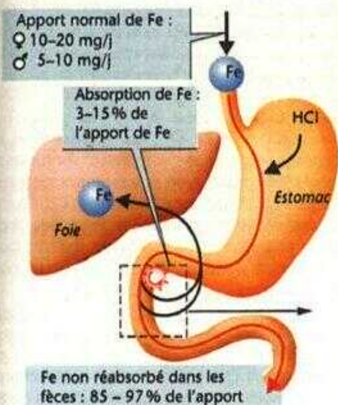
Un déficit en fer inhibe la synthèse de l'Hb entraînant une *anémie hypochrome microcytaire;* MCH < 26 pg; MCV < 70 fl; Hb < 110 g/1. Les causes en sont :

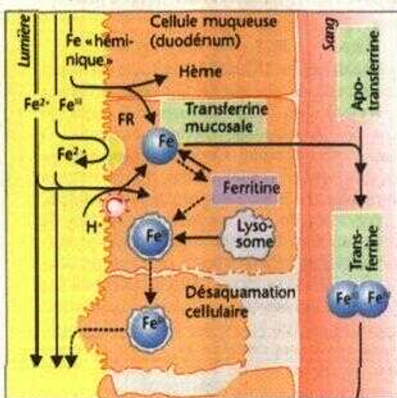
- une perte de sang (cause la plus fréquente ; perte de 0,5 mg de Fe par ml de sang)
- un apport de Fe ou une absorption de Fe insuffisants (croissance, grossesse, allaitement)
- une diminution du recyclage (lors d'infections chroniques) ou
- un défaut d'apotransferrine (rare).

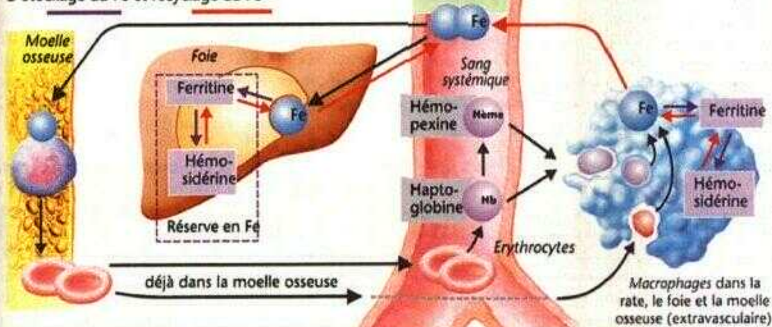
Une **surcharge en fer** provoque une altération du foie, du pancréas et du myocarde *(hémachromatoses). Si* le tractus gastro-intestinal est contourné lors d'un apport de Fe (injection de Fe), la capacité de la transferrine peut être dépassée, le fer libre provoquant alors une **Intoxication par le fer.**

La vitamine **B_{12} (cobalamine)** et **l'acide folique** sont également nécessaires à l'érythropoïèse (B). Un déficit provoque une *anémie macrocytaire* (diminution du nombre d'érythrocytes, augmentation de la MCH). Elle est généralement due à l'absence du «facteur intrinsèque» (nécessaire à la réabsorption de la cobalamine) ou bien à une diminution de l'absorption de l'acide folique en cas de malabsorption (p. 260). En raison de l'importance de son stock, une diminution de la réabsorption de la cobalamine ne provoque de signes de carence qu'après plusieurs années. alors qu'un apport insuffisant en acide folique provoque une anémie au bout de quelques mois seulement.

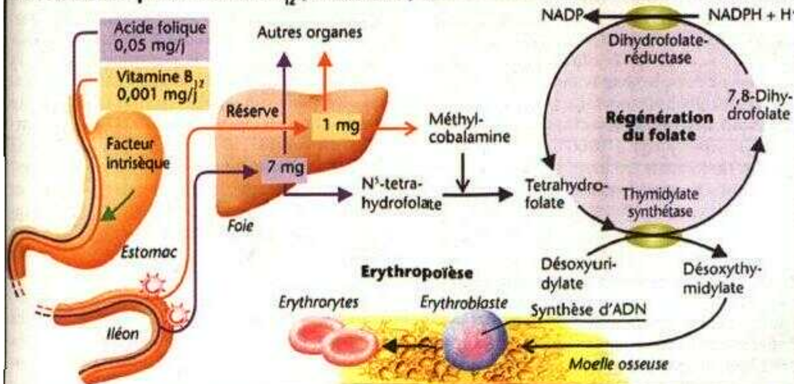
Apports et métabolisme du fer







B. Acide folique et vitamine B_{12} (cobalamine)



Propriétés hémodynamiques du sang

La **viscosité** r\ (= 1/fluidité) du sang est supérieure à celle du plasma du fait de la présence des érythrocytes. Elle augmente lorsque la valeur de *l'hématocrite* s'élève et lorsque la *vitesse du flux* diminue. Cependant, les érythrocytes sont des cellules anucléées, très facilement déformables ; la faible viscosité de leur contenu, les propriétés de leur membrane proches de celles d'un film liquidien et leur rapport surface/volume élevé font que le sang, en particulier lorsqu'il s'écoule vite, se comporte moins comme une suspension cellulaire que comme une *émulsion.* Dans les petites artères (0 20 um) la viscosité du sang circulant (η_{sang}) est, avec une valeur approximative de 4 unités relatives (Ur), seulement le double de celle du plasma (η_{plasma} = 2 Ur; eau : 1 Ur = 0,7 mPa • s à 37 °C).

Du fait de leur bonne *déformabillté,* le passage à travers les capillaires sanguins et les pores de la voie splénique (p. 89 B), dont le diamètre (< 5 iim) est inférieur à celui des érythrocytes circulants (7 μm), ne constitue pas un problème pour les érythrocytes normaux. Cependant, la lenteur du flux sanguin dans les petits vaisseaux provoque une augmentation de la viscosité, partiellement compensée par le fait que les érythrocytes se déplacent au centre du flux sanguin (η ↓ ; **effet Fahraeus-Lindqvist** ; A). Dans les arténoles (0-7 μm), η n'est que peu supérieure à η_{plasma}; dans les capillaires (0 "• 4 μm) elle remonte cependant. Mais la viscosité du sang peut augmenter de manière critique si (a) la vitesse circulatoire diminue trop et/ou (b) la fluidité des érythrocytes diminue du fait de l'hyperosmolanté (érythrocytes «en sphères hérissées de piquants»), des inclusions cellulaires, d'une synthèse anormale d'hémoglobine (par ex. dans l'anémie falciforme) et aussi de modifications de la membrane cellulaire (par ex. chez les érythrocytes âgés) etc. Dans tous ces cas, le sang acquiert, sous l'effet de *l'agrégation* érythrocytaire (« formation de rouleaux»), les propriétés d'une *suspension à haute viscosité* (jusqu'à 1000 Ur), ce qui peut conduire rapidement à l'arrêt de l'écoulement sanguin dans les petits vaisseaux (p. 218).

Composition du plasma, répartition des ions

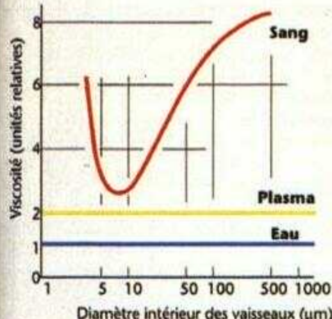
Le plasma est obtenu après séparation par centrifugation des éléments cellulaires du sang rendu incoagulable (p. 89C). Le plasma est constitué d'eau dans laquelle sont dissous des *protéines* de poids moléculaire élevé (B), ainsi que des *substances neutres* (glucose, urée, etc.) et des *ions* de faible poids moléculaire (B).

Toutes ces particules dissoutes s'ajoutent à la *concentration o\molule (osmolalité) du plasma* qui est de 290 mosm/kg H_2O (p. 164 et 377). Parmi les cations, c'est le Na^+, et parmi les anions, le Cl^- et le HCO_3^-, qui représentent la plus grande fraction de l'osmolalité du plasma. Les protéines portent de nombreuses charges anioniques électriquement efficaces (C). Comparativement, l'efficacité osmotique des protéines est néanmoins plus faible car, dans ce cas, c'est le nombre des particules qui compte et non celui des charges.

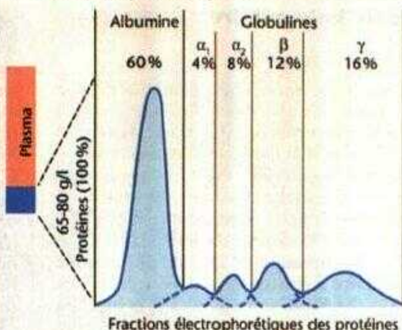
Les protéines ne peuvent quitter le courant sanguin que dans de très faibles proportions. Cette quantité varie selon les organes. Les capillaires hépatiques, par ex. sont relativement plus perméables que ceux du cerveau. La composition du *liquide interstitiel* diffère alors d'une manière plus ou moins importante de celle du plasma, particulièrement quant à son contenu protéique (C). Par contre, la composition du *liquide intracellulaire* est très différente. En effet, K^+ y est le cation prédominant, tandis que les phosphates et les protéines constituent la fraction principale des anions (C ; ces proportions varient d'un type de cellule à l'autre).

Les protéines plasmatiques (B) sont constituées pour 60% d'albumine (35-46 g/1) dont le rôle est de transporter de nombreuses substances dans le sang ; elle est par ailleurs le principal responsable de la pression colloïdo-osmotique (= oncotique) (p. 208 et 378) et peut servir de réserve protéique en cas de déficit protéique. Les α_1-, α_2- et p-globulines jouent un rôle dans le transport des lipides (apoprotéine), de l'hémoglobine (haptoglobuline), du fer (apotransfernne), du cortisol (transcortine) et des cobalammes (transcobalamine). Les facteurs plasmatiques de la coagulation et de la fibrinolyse sont pour la plupart des protéines. Les *immunoglohulines* (Ig, **D)** font partie essentiellement des γ-globulines. Elles constituent les substances immunitaires du plasma (anticorps). Parmi celles-ci, l'IgG a la concentration plasmatique la plus élevée (7-15 g/1) et peut traverser le plus facilement la barrière placentaire (transfert de la mère à l'enfant, **D).** Les immunoglobulines sont constituées de deux chaînes protéiques lourdes spécifiques pour chaque groupe (IgG : y, IgA : a, IgM : u,, IgD : S, IgE : ε) et de deux chaînes protéiques légères (λ ou χ) qui sont reliées entre elles par des ponts disulfures et ayant une forme caractéristique en Y (p. 95A).

A. Effet Fahraeus – Lindquist



B. Protéines plasmatiques



C. Composition ionique des liquides de l'organisme

Interstitium

Cations: Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺

Anions: Cl⁻, HCO₃⁻, Protéines, phosphate, autres

Cytoplasme

Cations: K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺

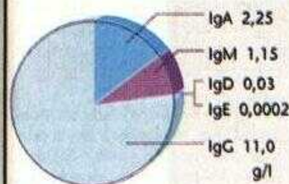
Anions: Protéines, Phosphate inorganique, HCO₃, Autres

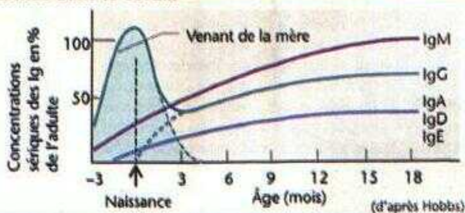
meg/e (m mol/e)

	Ion	Plasma	Eau plasmatique	Interstitium	Cytoplasme
Cations	Na^+	142	153	145	env.12
	K^+	4,3	4,6	4,4	env.140
	Ca^{2+} libre	3,2 (1,6*)	3,2 (1,6)	3,0 (1,5)	< 0,001
	Mg^{2+} libre	1,0 (0,5**)	1,0 (0,5)	0,9 (0,45)	1,6
	Somme	150	162	153	env. 152
Anions	Cl^-	104	112	117	env.3
	HCO_3^-	24	36	27	10
	Phosphate inorgan.	2	2,2	2,3	env.30
	Protéines	14	15	0,4	env.54
	Autres	5,9	6,3	6,2	env.54
	Somme	150	162	153	env.152

*) Ca total dans le plasma 2,5 mmol/l ; **) Mg total dans le plasma 0,3 mmol/l

D. Concentrations des immunoglobulines dans le sérum





(d'après Hobbs)

Défense immunitaire

Principes de base

L'organisme est équipé d'un système de *défense immunitaire non spécifique* ou *innée* et d'une immunité *spécifique, acquise* ou *adaptative* (les deux systèmes sont imbriqués) contre les micro-organismes (bactéries, virus, champignons, parasites) et les macromolécules « étrangères » à l'organisme. Ceux-ci constituent les **antigènes** contre lesquels le système de défense spécifique réagit par l'activation et la multiplication de **lymphocytes T et B** (ou respectivement cellules T et B) à spécificité antigénique. Par la suite, les cellules B se différencient en *plasmocytes* qui vont sécréter les **anticorps** spécifiques **(immunoglobines,** Ig) des antigènes (C). *La fonction des Ig* est a) de neutraliser l'antigène, b) de l'opsoniser, ainsi que c) d'activer le système du complément (v. ci-dessous). Ces mécanismes hautement spécifiques servent à la *reconnaissance* de l'antigène concerné, par contre, son élimination ultérieure est relativement non spécifique. En outre, l'antigène est gardé «en souvenir» par des cellules T ou B à mémoire ; *mémoire immunologique.*

A partir des *cellules précurseurs lympo'ides* qui ne disposent pas encore de récepteurs antigéniques, se constitue, après **maturation** - respectivement dans le *thymus* (cellules T) ou dans la *moelle osseuse* (cellules B) -, un répertoire de 10" cellules T ou B différentes qui peuvent répondre à un antigène précis (monospécificité). Ces lymphocytes encore «naïfs» circulent constamment à travers l'organisme (sang -» organes lymphoïdes périphériques -• lymphe —» sang). Lorsqu'une cellule recirculante rencontre « son » antigène, le plus souvent dans les organes lympo'ides, elle se multiplie (sélection **clonale** et **prolifération),** engendrant de nombreuses cellules filles monospécifiques. Celles-ci se différencient, selon le cas, en plasmocytes ou en cellules T «armées» qui, finalement, induisent l'élimination de l'antigène.

Les lymphocytes dotés de récepteurs dirigés contre les propres tissus de l'organisme, sont éliminés dans te thymus ou dans la moelle osseuse selon le cas, sitôt après reconnaissance de «leur» antigène. Cette **délétion clonale** entraîne une **tolérance immunologique** *(centrale).* De cette manière, le système immunitaire «apprend», dès la naissance, à distinguer les antigènes étrangers de ceux propres à l'organisme. Les substances avec lesquelles il est mis en contact à cet instant seront reconnues durant toute la vie comme faisant partie du Soi, toutes celles rencontrées ultérieurement seront «étrangères». Si cette distinction fait défaut, il se développe des *maladies auto-immunes.*

Le système non spécifique seul - par exemple lors d'une première infection de rougeole - est incapable de prévenir la multiplication et l'extension du virus dans l'organisme, c'est-à-dire la maladie. En effet, la défense immunitaire spécifique, par les cellules T cytotoxiques (B2) et les immunoglobulines (en premier IgM, puis IgG; C3), n'entre en action que lentement **(réponse primaire ou sensibilisation),** mais parvient cependant à entraîner la destruction du germe, c'est-à-dire la guérison. Lors d'une deuxième infection, la production d'IgG spécifiques est immédiate **(réponse secondaire)** et les virus sont neutralisés dès leur intrusion, évitant ainsi une rechute : **immunité.** La réponse primaire et, ultérieurement, *Vimmunité* peuvent être obtenues par vaccination à l'aide de l'antigène : *immunisation active. V immunisation passive* est obtenue par injection d'immunoglobines extraites (« *sérum* »).

Défense non spécifique

La défense non spécifique (A) est assurée par des substances dissoutes dans le plasma, tels le *lysozyme* et *des facteurs du complément* (Al), ainsi que par les *cellules tueuses naturelles* (cellules NK ; v. ci-dessous) et les phagocytes (principalement les *macrophages* issus des monocytes ayant migré dans les tissus, et les *granulocytes neutrophiles;* A2). Ces derniers, de même que les monocytes et les granulocytes éosinophiles proviennent de la moelle osseuse et circulent dans le corps. Ils sont attirés vers les foyers d'infection par diverses *chémokines* dont l'IL-8 *(chimiotactisme)* pour lesquelles ils disposent de récepteurs (par ex. CXCR1 et 2 pour l'IL-8). Par la suite, ils se transforment en cellules migrantes, prêtes à l'attaque. Après adhésion à la paroi vasculaire *(margination),* ils la traversent *(diapédèse),* puis phagocytent le germe (phagocytose) et le dégradent grâce à des *oxydants* tels le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) des radicaux oxygénés (O_2^-, OH -, $^1O_2$), et au *monoxyde d'awte* (N0), parmi d'autres, et le « digèrent » au moyen de leurs enzymes lysozomiales *(lyse).* Lorsque les antigènes sont de trop grande taille (par ex. des vers) les substances de défense sont aussi libérées par exocytose, (notamment des *protéases* par les granulocytes neutrophiles et des protéines *cytotoxiques)* par les granulocytes éosinophiles.

Normalement, la concentration des oxydants est maintenue basse par des enzymes réductrices telles la catalase et la superoxyde-dismutase. Ce «frein» disparaît, principalement lors de l'activation des macrophages (v. ci-dessous et **B3),** afin que l'effet bactéricide des oxydants soit pleinement efficace. Lors de *Vinflamma-*

A. Immunité non spécifique, renforcée par des anticorps spécifiques

tion (A2, 4) ainsi engendrée, les cellules de défense elles-mêmes et même d'autres cellules de l'organisme peuvent être atteintes.

L'activité phagocytaire est renforcée (et seulement rendue possible pour les bactéries à capsule polysaccharidique) si la surface de l'antigène est «recouverte» d'IgM, d'IgG ou du facteur de complément C3b **lopsonisalion ;** Al, 2). Les phagocytose possèdent en effet des **récepteurs** au fragment *Fc* (non dépendant de l'antigène) des Ig et au *C3b,* par lesquels ils peuvent lier l'antigène (surtout important pour les antigènes TI, v. ci-dessous). De cette manière, la phagocytose, non spécifique par elle-même, s'intègre dans la défense immunitaire spécifique. En outre, la *protéine liant le mannose* (MBP) qui se fixe aux résidus mannose de beaucoup de bactéries et de certains virus, semble agir comme une opsonine non spécifique.

La **cascade des réactions du complément** est initiée par des germes opsonisés par les Ig *(voie classique),* mais aussi par des germes non opsonisés *(voie alternative ;* Al). Les composants C3a, C4a et C5a activent les granulocytes baso- et éosinophiles (A4) alors que C5-C9 forment le complexe d'attaque membranaire qui crée un pore dans la membrane de certaines bactéries (Gram-) entraînant leur mort par **cytolyse** (A3). **Le lysozyme** (= muracidase) présent en forte concentration dans les granulocytes (v. ci-dessus), ainsi que dans le plasma, la lymphe et diverses sécrétions, y contribue également dégradant la membrane des bactéries.

Les **cellules tueuses naturelles (cellules** NK) sont spécialisées dans la défense non spécifique contre les virus, les mycobactéries et certaines cellules tumorales. Elles reconnaissent les cellules infectées et tumorales à leur surface «étrangère», et interagissent par l'intermédiaire de leurs récepteurs Fc avec les antigènes de surface de ces cellules cibles, opsonisés par les IgG (ADCC = antigen-dependent cell-mediated cytotoxicity; A3). Les cellules NK perforent la membrane des cellules cibles grâce à la *perforine* qu'elles libèrent par exocytose, ce qui entraîne leur mort *(cytolyse).* Ceci enlève au virus non seulement la possibilité de réplication (appareil enzymatique de la cellule !), mais les rendent également plus accessibles au reste du système de défense.

Les cellules NK sont *activées* par les **interférons** (IFN), notamment par **l'IFNα** et l'IFNp sécrétés par les leucocyte-, et les fibroblastes, et aussi par **l'IFNγ** produit par les cellules T activées et par les cellules NK elles-mêmes. Les IFN qui sont sécrétés en particulier par les cellules infectées, augmentent de plus la résistance des cellules encore non infectées aux virus Les défensines sont des peptides, produites par les phagocytes (par formation de canaux ioniques dans la membrane des cellules cibles) et qui ont une action cytotoxique non spécifique sur des germes résistant aux cellules NK.

Les **macrophages** dérivent des monocytes ayant migré ou qui sont à demeure (avec une mobilité locale) dans les sinus hépatiques *(cellules étoilées de Kupjfer),* les alvéoles pulmonaires, sur la séreuse intestinale, dans les sinus de la rate, les ganglions lymphatiques, la peau *(cellules de Langerhans),* le cerveau *(microglie) et* sur l'endothélium (par ex. dans les glomérules rénaux). On les rassemble sous les dénominations de *système phagocytaire mononucléaire (SPM)* ou de *système réticulaire endothélial (SRE).* Les macrophages reconnaissent de manière non spécifique relative les composés glucidiques de la membrane des bactéries, phagocytent celles-ci, puis les digèrent. Pour achever la destruction des germes pathogènes restés en survie dans les phagosomes, les macrophages nécessitent d'être activés (v. ci-dessous et **B3).**

Défense spécifique cellulaire

L'activation de la défense immunitaire spécifique cellulaire par les **cellules T effectrices** «armées» est relativement lente *(réponse immunitaire retardée)* et suppose que l'antigène préparé (fragments de peptides) soit « présenté » aux cellules T « naïves » de passage par des *cellules présentatrices d'antigènes* (CPA) «professionnelles» : **présentation (Bl).** L'antigène est alors incorporé dans un site moléculaire de protéines de *classe 1 et 11 du MHC* spécifique à chaque individu, ou respectivement de classe 1 et **II HLA** (human leucocyte antigen) chez l'homme (MHC, major histocompatibility complex, codé par un ensemble de gènes). Les CPA sont principalement des *cellules dendritiques* infectées par un virus et qui siègent essentiellement dans les organes lymphoi'des. La présentation **(Bl)** implique une interaction entre l'ICAM (intercellular adhésion molécule) de la surface de la CPA et le LFA1 (lymphocyte function-associated antigen- 1) de membrane de la cellule T. Lorsque la cellule T reconnaît l'antigène spécifique, la liaison est stabilisée, et la cellule est activée par un **double signal** qui induit l'expansion clonale (Bl).

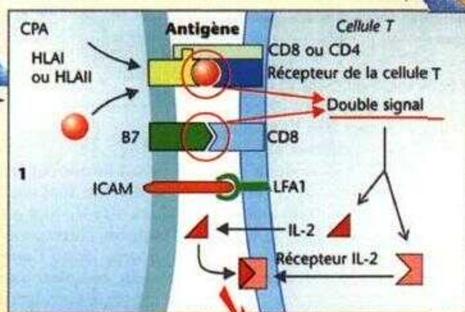
B. Immunité spécifique : activation des cellules T

Lymphocytes T

Type CD8⁺ reconnaissent l'antigène en MHC1 — Type CD4+ reconnaissent l'antigène en HLA II

Présentation de l'antigène par CPA :
- macrophages
- cellules dendritiques
- cellules B

par ex. *cellule dendritique*



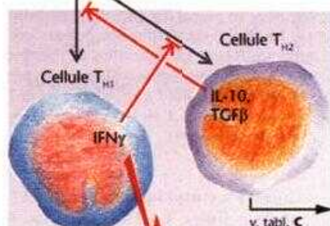
Cellule T « naïve »

Prolifération des cellules T
(expansion clonale et différenciation)

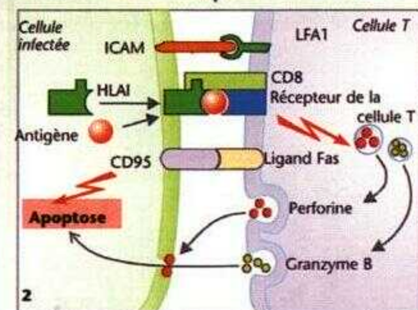
CD8/MHCI — CD4/HLAII

Cellule infectée, cellule tumorale, cellule étrangère

Cellule T cytotoxique



v. tabl. **C**



Activation des macrophages

3

Macrophage

Inflammation

Le double signal comporte 1) la **reconnaissance de l'antigène** (liaison HLA-I ou II) par le *récepteur de la cellule T* associé à son *co-récepîeur* (CD8 pour les cellules T cytotoxiques ou CD4 pour les cellules T helper, v. ci-dessous), et 2) un **signal co-stimulateur,** c'est-à-dire la liaison de la gtycoprotéine B7 (sur la CPA) à son récepteur protéique CD28 de la cellule T (Bl). Lors d'une reconnaissance de l'antigène en l'absence de co-stimulation (par ex. dans le foie, généralement dépourvu de CPA), le lymphocyte est inactivé, c'est-à-dire qu'il devient **anergique** : *tolérance des cellules T aux antigènes des tissus du Soi.*

La cellule T peut également recevoir le double signal CPA de la part de macrophages infectés, ainsi que des cellules B qui ont fixé l'antigène sur leurs récepteurs (par ex. venins d'insectes ou de serpents, allergènes). Le double signal des CPA induit l'expression *d'interleukine 2* (IL-2) ainsi que la mise en place du *récepteur IL-2* correspondant, dans la cellule T **(Bl).** L'IL-2 est le signal caractéristique (auto- ou paracrine) de *V expansion clonale* de ces cellules T monospécitïques.

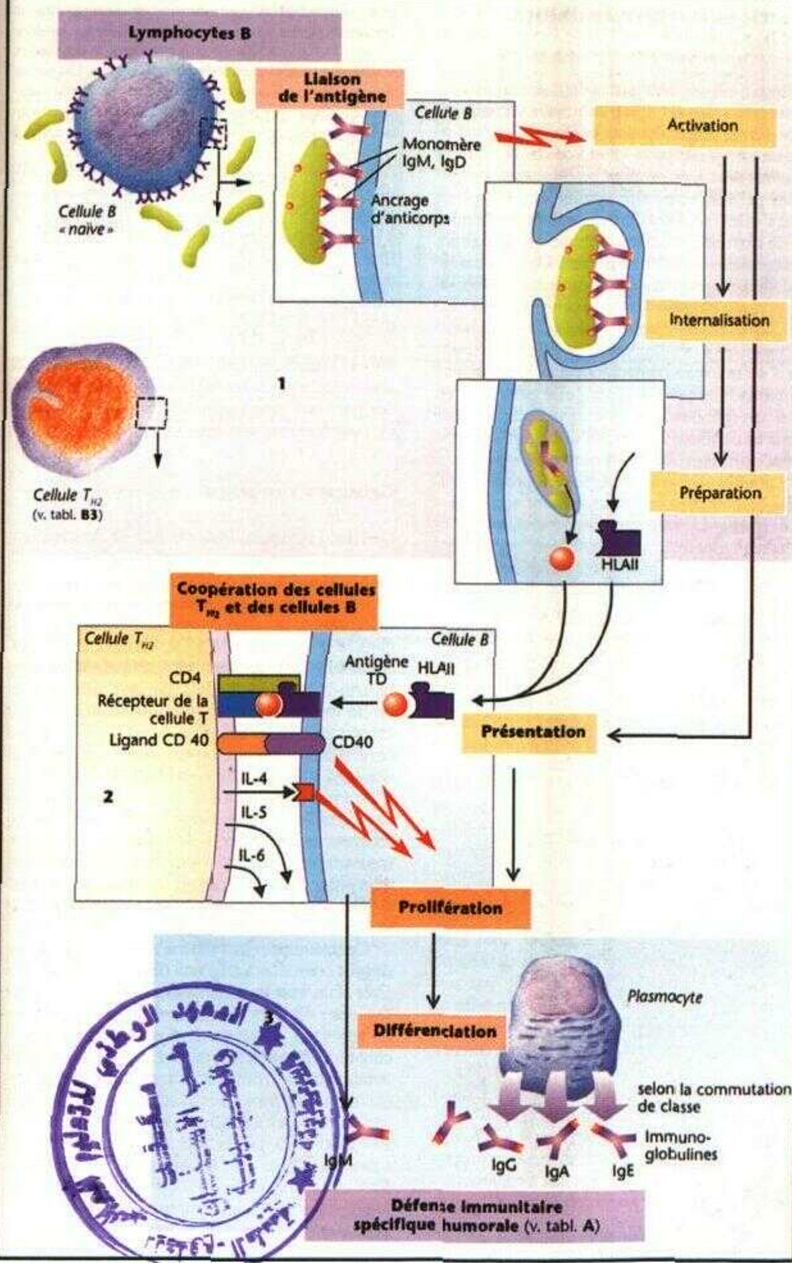
Ces cellules T se différencient pour former 3 types de cellules T effectrices «armées», les **cellules T cytotoxiques** ou tueuses, les **cellules T...** et T.... Celles-ci ne nécessitent plus de co-stimuiation et expriment de nouvelles molécules d'adhésion (VLA-4 à la place de la L-sélectine) ce qui leur permet de se lier à l'endothélium vasculaire au niveau des sites d'inflammation des tissus (au lieu des tissus lymphoïdes, comme leurs cellules mères «naïves»). Le rôle central de l'IL-2 ressort également du fait qu'une *immimo-suppression* très efficace peut être obtenue grâce à des inhibiteurs de l'IL-2 tels que la *cyclosporine A* ou la *rapamycine* (par **ex.** lors de la greffe d'organes).

Les **cellules T cytotoxiques** (T-tueuses) proviennent de **cellules T-CD8** «naïves», après présentation de l'antigène par l'HLA-1 **(Bl),** l'antigène étant collecté à partir du cytosol des CPA (protéines virales, protéines cytosoliques : présentation endogène de l'antigène). Les cellules T-tueuses reconnaissent ensuite, à nouveau, l'antigène correspondant lié à l'HLA-I, par leur récepteur associé CD8, sur les cellules du corps infectées (virus), sur les cellules tumorales et sur les cellules d'organes transplantés et poussent ces cellules vers la «mort programmée» ou **apoptose** ou vers la **nécrose.** Sont associés à ces processus la liaison du *ligand Fas* à CD95 (= Fas) et la *granzyme B* (protéase) qui, suite à l'exocytose de *perforine,* pénètre à l'intérieur de la cellule cible (B2).

Les **cellules T-CD4** «naïves» se transforment après présentation de l'antigène par l'HLA-II (Bl), l'antigène provenant de vési**cules extracellulaires (bactéries phagocytées ou** protéines de capsules virales : *présentation exogène de l'antigène),* en cellules T effectrices immatures (T_{H0}). Celles-ci se différencient en cellules T auxiliaires (= helper, T_H), de 2 types; ou bien, des **cellules T inflammatoires de type 1** (**T_{H1}**) qui activent les macrophages au moyen de l'IFNγ (induction de l'inflammation; **B3),** ou des **cellules auxiliaires de type** 2 (**T_{H2}**), nécessaires à l'activation des cellules B (C2). Les cellules T_{H1} et T_{H2} s'inhibent réciproquement *(suppression)* pour que, une fois l'orientation définitive, un seul des 2 types prédomine (B3).

Défense spécifique humorale

Elle est initiée par les **lymphocytes B** (Cl). A leur surface sont ancrés des *IgD* et des monomères *d'IgM,* dont plusieurs à la fois se lient à l'antigène correspondant. *Cepiégeage avec les anticorps* induit *V interncilisation et la destruction du complexe antigène-anticorps* dans la cellule B. Cependant, **l'activation** de la cellule B « naïve » nécessite encore un deuxième signal. Celui-ci peut être apporté par l'antigène lui-même (par ex. polysaccharide bactérien), pour les antigènes dits thymo-indépendants ou TI (thymus-indépendant) et, pour les antigènes dits thymo-dépendants ou TD (thymus-dependent), il provient des cellules **T_{H2}** auxquelles les cellules B présentent l'antigène fixé au complexe HLA-II (C2). Lorsque le *récepteur de la cellule T associé à CD4* reconnaît l'antigène, la cellule T exprime à sa surface le *ligand CD40* (qui se lie à la protéine CD40 de la cellule B) et sécrète en outre **l'IL-4.** Le ligand CD40 et l'IL-4 (et ultérieurement aussi l'IL-5 et l'IL-6) induisent la *sélection clonale* des cellules B, leur différenciation en plasmocytes, ainsi que la sécrétion d'IgM (C3). En outre, par suite de rearrangements de l'ADN (p. 8 et s.), l'expression de l'IgM (chaîne u., p. 92) peut être commutée en celles de l'IgA (a), de l'IgG (y) ou de l'IgE (ε) *(commutation de classe* ou d'*isotype* de la région Fc). De plus, tous ces types d'Ig qui émanent d'un clone de cellules B gardent leur monospécificité pour le même antigène. Les plasmocytes différenciés après la commutation de classe ne produisent chaque fois qu'un seul type d'Ig.


C. Immunité spécifique : activation des cellules B
Lymphocytes B
Cellule B
« naïve »
Liaison
de l'antigène
Cellule B
Monomère
IgM, IgD
Ancrage
d'anticorps
Activation
Internalisation
1
Cellule T_{H2}
(v. tabl. B3)
Préparation
HLAII
Coopération des cellules
T_{H2} et des cellules B
Cellule T_{H2}
Cellule B
CD4
Récepteur de la
cellule T
Antigène
TD
HLAII
Ligand CD 40
CD40
Présentation
IL-4
2
IL-5
IL-6
Prolifération
Plasmocyte
3
Différenciation
selon la commutation
de classe
Immuno-
globulines
IgM
IgG
IgA
IgE
Défense immunitaire
spécifique humorale (v. tabl. A)

Réactions d'hypersensibilité (allergies)

L'allergie est une reaction spécifique anormalement forte vis-à-vis d'une substance étrangère à l'organisme (normalement inoffensive), c'est-à-dire un antigène (p. 94 et ss.) qui devient alors un *allergène*. Les propres protéines de l'organisme peuvent aussi agir comme des allergènes lorsqu'elles se lient à des petites molécules qui se comportent alors comme des antigènes «incomplets» appelés **haptènes.** Dans ce cas, le système immunitaire peut reconnaître l'association comme étrangère et déclencher une reaction allergique. Alors que la réaction immunitaire (secondaire) a normalement un effet protecteur lors d'un nouveau contact repété avec l'antigène (immunisation; p. 94 et ss.), elle provoque en cas d'allergie des *lésions* au niveau de cellules saines et de tissus intacts, ce qui signifie que le contact primaire aura induit une *allergisation.* Ceci peut également concerner les propres protéines de l'organisme qui deviennent «intruses», et déclencher la production d'*autoanticorps.* Ces maladies appelées auto-immunes engendrent essentiellement des *réactions inflammatoires* qui peuvent causer diverses lésions.

Types d'hypersensibilité. Le **type 1** est fréquent. Lors du premier contact, l'allergène internalisé par les cellules B est présenté aux cellules T_{H2}, après quoi les cellules B se multiplient et se différencient en plasmocytes (p. 98). Ceux-ci produisent des *immunoglobulines (l g) E* qui se fixent sur des *mastocytes* et des *granulocytes basophiles* par leur partie terminale Fc. Lors du second contact, les antigènes se lient à ces IgE disponibles sur la membrane des *mastocytes* (A), déclenchant une libération rapide de médiateurs inflammatoires (histamine, leucotnènes, PAF [platelet-activating factor], etc.), qui provoquent en quelques secondes ou minutes une *réaction immédiate (anaphylaxie).* Le rhume des foins et l'asthme par exemple, sont ainsi provoqués par l'inhalation d'allergènes présents dans l'air. La vasodilatation induite par une réaction de type 1 généralisée peut conduire au *choc anaphylactique* (p. 218).

La réaction de **type II** affecte surtout des *cellules antigéniques* qui sont attaquées par le système immunitaire, qu'il s'agisse d'érythrocytes transfusés à un groupe sanguin incompatible (v. ci-dessous), ou bien consécutivement à la liaison *S haptènes* (par ex. des médicaments) aux propres cellules de l'organisme, par ex. aux thrombocytes, ce qui peut provoquer une thrombopénie.

La réaction de type **III** (B) est provoquée par les complexes (immuns) antigène-anticorps. Lorsque les antigènes présents dans l'organisme sont en excès par rapport aux anticorps, des *complexes antigènes-anticorps solubles* circulent durant une période prolongée dans le sang (B) et se déposent principalement dans les capillaires Les parois des capillaires sont alors attaquées par le systeme du complément, ce qui engendre notamment des douleurs articulaires et de la fièvre (ce sont des *maladies sériques :* **B).**

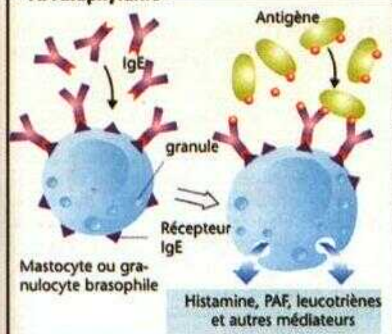
La réaction de type **IV** a pour support les cellules T_{H1}, les cellules T-killer et les macrophages, et atteint son maximum au bout de 2 à 4jours (reaction d'hypersensibilité «retardée»). Elle est provoquée principalement par des *agents pathogènes,* des *protéines étrangères,* ainsi que par des *haptènes* comme des médicaments ou des composants de plantes (par ex. le sumac vénéneux). Le *rejet d'organes transplantés* est également une réaction de type IV. Au niveau de la peau, les haptènes (par ex. le nickel des parures) provoquent des réactions de type IV sous forme d'*eczémas de contact.*

Groupes sanguins

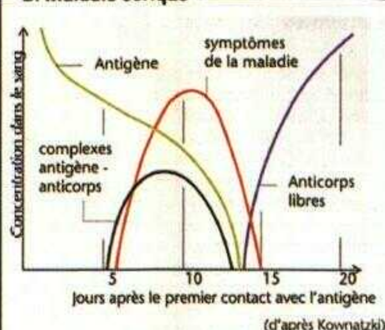
Certains glycolipides membranaires des éryfhrocytes présentent également des propriétés antigéniques permettant de distinguer les différents groupes sanguins du système ABO : groupe A (antigène A sur l'érythrocyte, anticorps anti-B dans le sérum), groupe B (B, anti-A), groupe 0 (ni A, ni B, anti-A + anti-B), groupe AB (A + B, ni anti-A, ni anti-B) (C). Si, par suite d'une erreur de transfusion sanguine par exemple, A est mis en contact avec anti-A, ou B avec anti-B, les érythrocytes s'agglutinent par l'intermédiaire des IgM (agglutination) et éclatent (hémolyse, **Cl).** Pour cette raison, il est indispensable de connaître les groupes sanguins du donneur et du receveur et de tester la compatibilité sanguine *(test de compatibilité croisée*, C2). Les anticorps du système ABO appartiennent à la classe des IgM et sont normalement incapables de franchir la barrière placentaire.

Contrairement au système ABO, les anticorps dirigés contre les antigènes des sous-groupes C, D et E du système **rhésus** des érythrocytes (D présent : Rh^+, D absent : *rh~),* n'apparaissent qu'après une *sensibilisation* préalable. Les anticorps anti-D appartiennent à la classe des IgG et peuvent donc franchir la barrière placentaire (p. 93D). Les personnes avec un groupe rh^- peuvent former des anticorps contre les érythrocytes Rh^+ (anti-Rh^+), par ex. à la suite d'une erreur de transfusion ou de la présence d'un fœtus Rh^+ chez une mère rh. Un nouveau contact similaire produira une importante réaction antigène-anticorps entraînant une agglutination et une hémolyse érythrocytaires (D).

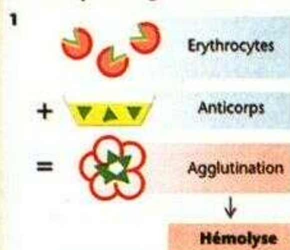
A. Anaphylaxie

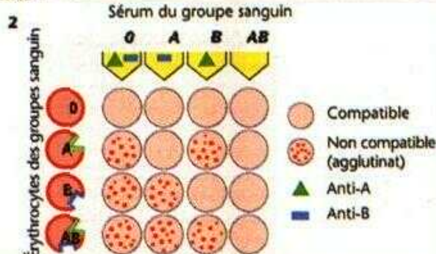


B. Maladie sérique

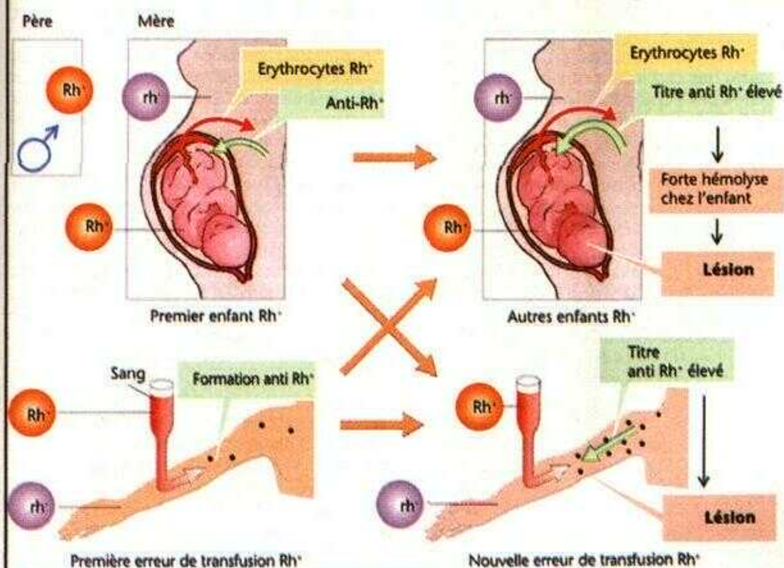


C. Groupes sanguins ABO et compatibilité





D. Sensibilisation Rh entre mère et enfant, et lors de transfusions sanguines



Hémostase

Le système hémostatique prévient les saignements. Y sont impliqués les *thrombocytes*, des *facteurs plasmaîïques*, ainsi que la *paroi vasculaire*. Leurs interactions assurent localement l'obturation de la brèche vasculaire; le vaisseau lésé se rétrécit, les thrombocytes colmatent la brèche en 2 à 4 min (= *temps de saignement)* et, par la suite, les processus plasmatiques de la coagulation forment un solide reseau de fibrine qui se rétracte après la coagulation *(rétraction)*, pour aboutir à une obturation stable de la lésion. La recanalisation ultérieure de la lumière vasculaire se fait grâce à la *fibrinolyse*.

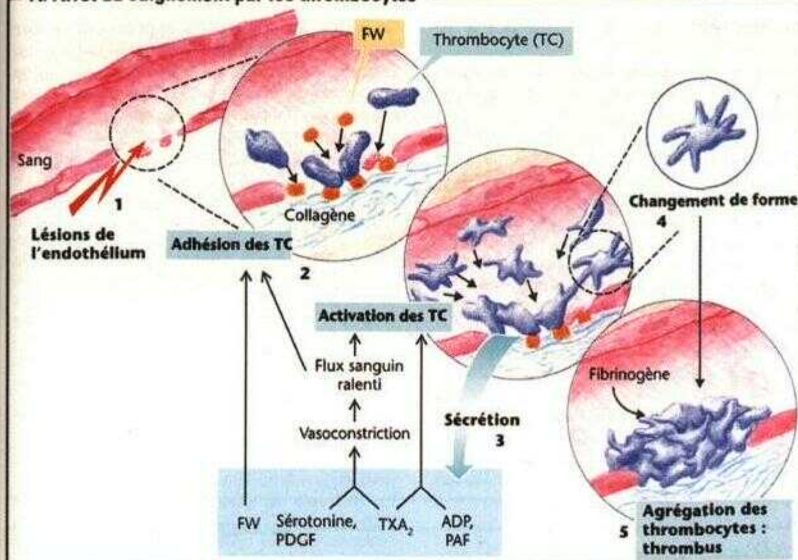
Les **thrombocytes** (TC; 170-400 . 10V[il de sang; durée de vie : 7-10 j) sont des fragments anucléés issus des mégacaryocytes de la moelle osseuse. Une lésion vasculaire met à nu les fibres collagènes sous-endothéliales auxquelles viennent se fixer les thrombocytes, grâce à l'aide du facteur von Willebrand (tact. W, présent dans la couche sous-endothéliale et transporté dans le plasma) *(adhésion;* Al). Dans ce processus, le complexe glycoprotéine (GP) GP Ib/IX de la membrane thrombocytaire fait fonction de récepteur. L'adhésion provoque **l'activation des TC** (A2). Les TC *sécrètent* alors diverses substances (A3), les unes qui provoquent l'adhésion d'autres TC (fact. W), d'autres qui ont un effet vasoconstricteur (la sérotonine, le PDGF = platelet-derived growth factor, la thromboxane A_2 = TXA_2), ce qui entraîne un ralentissement du flux sanguin (facilite l'adhésion), ainsi que des médiateurs qui renforcent l'activation des TC et qui attirent de nouveaux TC (ADP, TXA_2, PAF = platelet-activatmg factor). Les TC activés *changent* aussi profondément *déforme* (A4) ; de disques ils deviennent des sphères avec des pseudopodes qui leur permettent de s'ancrer entre eux. Cette *agrégation* des TC (A5) est notamment stimulée par la thrombine et stabilisée grâce à la GP IIb/IIIa qui s'exprime à la surface des TC lors du changement de forme et qui lie le fibrinogène pour former un reseau associant les TC. La GP IIb/IIIa renforce l'adhésion en permettant la fixation des TC à la fibronectine sous-endothéliale.

Les **facteurs de coagulation** (B) sont présentés dans le tableau ci-dessous (demi-vie in vivo en h). A l'exception du Ca^{2+}, il s'agit de protéines qui, en grande partie, sont synthétisées dans le/CMC. La **vitamine K** est nécessaire à la synthèse des facteurs marqués de l'exposant^{K} dans le tableau, en participant comme cofacteur à la *Y-carboxylation* posttranslationnelle d'une série de résidus glutamate dans la partie N terminale de ces facteurs. Ces groupements γ-carboxylgiutamiques sont de puissants chélateurs du Ca^{2+} et permettent, par l'intermédiaire du Ca^{2+}, la fixation des facteurs de coagulation cités ci-dessus à des phospholipides (PL), principalement sur la membrane des thrombocytes (fact. 3 des TC) : *formation de complexes* (v. ci-dessous). Les ions Ca^{2+} sont nécessaires dans plusieurs étapes de la coagulation du sang (B). Lorsqu'on ajoute in vitro des *ions citrate* ou *oxalate*, ou bien de *YEDTA* au sang, ceux-ci complexent les ions Ca^{2+}, inhibant la coagulation. Ce procédé est nécessaire à de nombreux examens sanguins.

I	Fibrinogène	96
II^{K}	Prothrombine	72
III	Thromboplastine tissulaire	
IV	Ca^{2+} ionisé	
V	Proaccélérine	20
VII^{K}	Proconvertine	5
VIII	Facteur antihémophilique A	12
IX^{K}	Facteur antihémophilique B (PIC, facteur Christmas)	24
X^{K}	Facteur Stuart-Prower	30
XI	PTA (plasma thromboplastin antecedent)	48
XII	Facteur Hageman	50
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine (FSF)	250
-	Prékallicréine (PKC; facteur Fletcher)	
-	Kininogène de haut poids moléculaire (KHPM; facteur de Fitzgerald)	

Activation de la coagulation (B, en haut). **La** plupart des facteurs de la coagulation sont normalement inactifs (= zymogène). Leur *activation* (index a) se fait en *cascade*, avec un effet amplificateur, ce qui permet aussi aux plus petites quantités de facteur activant de pourvoir à une coagulation rapide. La coagulation peut être déclenchée par voie *endogène* (dans le vaisseau) ou par voie *exogène* (de l'extérieur). **L'activation endogène** (B2) débute dans la zone de *lésion de l'endothélium* (charges négatives du collagène sous-endothélial et des groupes sulfatides) par l'activation du fact. XII en fact. XIIa au contact de ces surfaces. Ce dernier active la prékallicréine (PKC) en kallicréme (KC) qui renforce l'activation du fact. XII *(phase de contact* avec rétrocontrôle positif). Ensuite, le fact. XIIa active le fact. XI en fact. XIa qui, à son tour, active le fact. IX en fact. IXa et ce dernier le fact. VIII en fact. Villa. Le fact. IXa et le fact. Villa forment avec le Ca^{2+} *et* les PL (v. ci-dessus) un *complexe* qui active le fact. X. **L'activation exogène** conflue également à cet endroit **(Bl).** Lors d'une lésion tissulaire plus importante, la *thromboplastine tissulaire* (fact. III = protéine membranaire de cellules non vasculaires) arrive en contact avec le sang et active le fact. VII en fact. VIIa qui, à son tour, en com-

A. Arrêt du saignement par les thrombocytes



B. Coagulation du sang

1 Activation exogène (lésion tissulaire)

Ca^{2+},III

VII

PL · Ca^{2+},VIIa

Activation endogène (contact avec le collagène)

Phase de contact

HMK KK ← PKK

XII → XIIa

XIa ← XI

IXa ← IX

Phospholipides (surtout facteur 3TC)

- zymogène
- complexe
- → active
- → devient

X

PL- Ca^{2+} - IXa - VIIIa ← VIII

V

Xa

PL- Ca^{2+} - Xa - Va

Prothrombine

3 Formation de la fibrine

Thrombine (IIa) → Agrégation TC

Fibrinogène (I)

XIII → XIIIa

Monomère de fibrine → Réseau de fibrine

plexe avec le $Ça^{2*}$ et les PL, active le fact. X (de même que le fact. IX).

Formation de la fibrine (B, en bas). Après activation du fact. X en fact. Xa par le système endogène et/ou par le système exogène plus rapide, le fact. Xa active le fact. V et forme conjointement avec le fact. Va, les PL et le Ca^{2+} un nouveau complexe (la «prothrombinase») qui transforme la prothrombine (fact. II) en **thrombine** (fact. lia), par coupure de la partie N terminale de la prothrombine liée aux PL par l'intermédiaire de Ca^{2+}. La thrombine active non seulement (a) la transformation du fibrinogène (fact. I) en **fibrine,** mais aussi (b) le facteur XIII stabilisant de la fibrine, ainsi que (c) les facteurs V, VIII et XI (retraction positive). Les filaments individuels de fibrine (monomères) s'organisent en un réseau de *fibrines* (soluble), finalement stabilisé en *fibrines* (insoluble) par le fact. XIIIa. Le fact. XIIIa est une transamidase qui associe les chaînes glutamine et lysine des filaments de fibrine par liaison covalente.

Fibrinolyse, inhibition de la coagulation

Pour éviter une coagulation excessive avec formation de *caillots,* ceux-ci risquant d'obturer de gros vaisseaux *(thrombose)* et d'être véhiculés dans la circulation *(embolie),* les caillots de fibrine peuvent d'une part être redissous, d'autre part, un débordement de l'hémostase est freiné dès le début, en partie, sous l'effet *rétroactif de facteurs inhibiteurs.*

La plasminejoue un rôle important dans la **fibrinolyse** (C). Elle dérive du *plasminogène* dont les facteurs activateurs proviennent du *sang* (plasmakallicréine, via le fact. XIIa), des *tissus* (tissue plasminogen activer = tPA), de *\'urine* (urokinase). En thérapeutique, la tPA, la streptokinase ou la staphylokinase sont utilisées comme activateurs pour tenter de redissoudre des caillots fraîchement formés (par ex. dans une artère coronaire). Les produits de dégradation de la fibrine *(fibrinopeptides)* inhibent en retour la formation de la thrombine et la polymérisation de la fibrine, empêchant ainsi la poursuite du processus de coagulation. Physiologiquement, une fibrinolyse excessive est entravée par l'ct,-antiplasmine. En thérapeutique, on utilise à cet effet par ex. l'acide tranexamique, l'aprotinine ou des substances analogues.

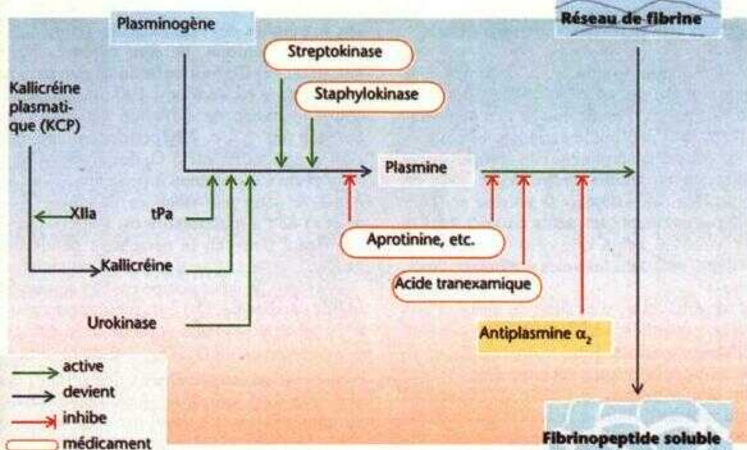
L'antithrombine III (D) est la protéine antithrombose plasmatique la plus importante. Elle forme un complexe avec la thrombine et les facteurs IXa, Xa, XIa et XIIa, et peut donc inhiber leur activité protéasique. Cette inhibition est fortement renforcée par **l'héparine** endogène (provenant des mastocytes et des granulocytes) ou administrée par injection, ainsi que par des analogues de l'héparine dont les glucosominoglycanes del'endotnélium.

Un autre **mécanisme antithrombose** est la liaison de la thrombine à la *thromhomoduline* endothéliale, ce qui lui confère à présent, sous cette forme, un effet anticoagulant (par rétrocontrôle négatif; D); elle transforme la *proîéine C* en protéine Ça qui, après s'être liée à la *protéine S,* inactive les tact Va et Villa (la liaison entre les protéines C et S est sous la dépendance de la vitamine K). Par ailleurs, la thrombine est inhibée par l'a -macroglobuline et l'α_1-antitrypsine (D). L'endothélium, lui-même, sécrète l'inhibiteur de la *thromboplastine tissulaire* qui empêche l'activation exogène de la coagulation et la *prostacyrime* qui empêche l'adhésion des TC à un endothélium normal.

En cas de danger de thrombose, un traitement prophylactique peut diminuer la capacité du sang à coaguler **(thérapie anticoagulante)** soit par injection d'*héparine* dont l'effet est immédiat, ou bien par administration par voie orale de dérivés de la cumarine (phenprocoumone, warfanne, acénocumarol) qui inhibent dans le t'oie la γ-carboxylation (v. ci-dessus) due à la vitamine K et dont l'effet ne se manifeste qu'après la diminution des concentrations sanguines des facteurs K présents. Des inhibiteurs de la cyclooxygénase, comme *l'acide acétylsalicylique* (aspirine) empêchent l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse de la TXA .

La **tendance aux hémorragies** peut résulter :
- d'un déficit congénital en certains facteurs de la coagulation (par ex. le manque du tact. VUI entraîne ce qu'on appelle *{'hémophilie* A),
- d'un déficit acquis en ces facteurs *(maladie du foie, carence en vitamine* À", par ex. par destruction de la flore intestinale qui produit la vit. K.),
- d'une utilisation accrue de ces facteurs *(hémopaîhie* **de** *consommation),*
- d'un manque de plaquettes ou de défauts de celles-ci (respectivement *îhrombopénie* ou *-pathie),*
- de certaines maladies vasculaires ou
- d'une fibrinolyse excessive.

C. Fibrinolyse



D. Inhibition de la coagulation

Héparine

Activation exogène

Activation endogène

PL-Ca²⁺-VIIa

XI

XIIa

XIa

IX

X

PL-Ca²⁺-IXa-VIIIa

Protéine S

Protéine Ca

Antithrombine III

V

PL-Ca²⁺-Xa-Va

Rétroaction négative

Prothrombine

Thrombine

Liaison à la thrombomoduline de l'endothélium

Protéine C

Macroglobuline α_2
Antitrypsine α_1

Fibrine

Fibrinopeptide

active
devient
inhibe

Fonction du poumon, respiration

Outre sa fonction principale, la *respiration*, le poumon remplit des *fonctions métaboliques*. Il transforme par ex. l'angiotensme 1 en angiotensine II (p. 184) et élimine certaines substances (comme par ex. la sérotonme) du compartiment sanguin. La circulation pulmonaire joue en outre un rôle *tampon pour le volume sanguin* (p. 204) et intercepte les petits *caillots* dans le circuit veineux, avant que ceux-ci ne provoquent des dégâts dans les voies artérielles (cœur, cerveau!).

La **respiration** au sens stnct du terme, c'est-à-dire la respiration «extérieure», consiste en un **échange gazeux** entre l'organisme et le milieu ambiant (« respiration intérieure» = oxydation des aliments, p. 228). L'organisme humain multicellulaire a besoin d'un système de transport par **convection** pour assurer les échanges gazeux sur de longues distances (p. 24) : flux gazeux dans l'appareil respiratoire et flux sanguin dans le système circulatoire. Le transport des gaz sur de courtes distances (de l'ordre du µm), à travers les barrières cellulaires et membranaires, se fait par **diffusion** (p. 20 et ss.). Ainsi, l'oxygène parvient par convection avec l'air inhalé dans les *alvéoles* pulmonaires *(ventilation = aération)* d'où il diffuse dans le circuit sanguin à travers la *membrane alvéolaire*, pour être transporté jusqu'aux tissus; il diffuse alors finalement vers les mitochondries à l'intérieur des cellules à approvisionner. Le CO_2 qui est produit à ce niveau parcourt le chemin inverse.

Au repos, *0,3 l/min d'O_2* doivent être transférés de l'air ambiant vers la périphérie du corps **(consommation d'O_2, $\dot{V}_O$)** et 0,25 *l/min de CO_2* rejetés à l'extérieur **(élimination de CO_2, $\dot{V}_{CO}$)**. Ceci nécessite un **débit ventilatoire** (**$\dot{V}_T$** ou **$\dot{V}_E$** à partir de l'air expiré) de l'ordre de *8 l/min*, c'est-à-dire qu'env. 26 1 d'air doivent être inspirés et expires pour un apport de \\ d'O_2 *(équivalent respiratoire* = env. 26). Le **$\dot{V}_T$** est le produit du *volume courant* (V.p env. 0,5 1 au repos) par la *fréquence respiratoire* (f, env. 16 min^{-1} au repos). (Valeurs lors de l'exercice physique, p. 74.) Il faut tenir compte du fait que seuls 5,6 1 env. des 8 l/min du \ (pour f = 16 min"') parviennent dans les alvéoles (= ventilation alvéolaire, **$\dot{V}_A$**) ; le reste constitue la ventilation de l'espace mort, V., (p.114 et 120).

L'homme possède environ 300 millions **d'alvéoles,** vésicules aux parois peu épaisses (diamètre de l'ordre de 0,3 mm), qui se trouvent aux extrémités des ramifications terminales de l'arbre bronchique. Ils sont entoures par un réseau de **capillaires pulmonaires** très dense. Leur surface totale d'env. 100 m^2, ainsi que la courte distance de diffusion (quelques µm) air/sang (éq. 1.7, p. 22), permettent une **diffusion** encore suffisante d'O_2 des alvéoles vers le sang et du CO_2 en sens inverse (p. 120 et ss.). Ainsi, le sang peu riche en oxygène (« veineux») de l'a. pulmonaire est «artérialisé» et gagnera à nouveau la périphérie par le cœur gauche.

Au repos, le cœur pompe env. *6 l de sang/min* **(débit cardiaque, $\dot{Q}_c$)** à travers les poumons et la circulation générale. À partir de la *différence artérioveineuse en O_2* (D_{AVO}) entre le sang aortique et le mélange veineux des veines caves, soit env. 0,05 / *0/1 de sang*, on retrouve le volume d'O_2 de 0,3 l/min (6 . 0,05 = $\dot{V}_O$) qui gagne la périphérie à partir du poumon. À l'inverse, on peut utiliser l'apport d'O_2 par le poumon, donc $\dot{V}_O$ et D_{AVO}, pour *déterminer $\dot{Q}_C$ (principe de Fick) :*

$$\dot{Q}_C = \dot{V}_{O_2}/D_{AVO} \quad [5.1]$$

En divisant le résultat par la fréquence cardiaque (pouls), on peut calculer le volume d'éjection systolique.

Dans un **mélange gazeux,** les **pressions partielles P** des divers gaz s'additionnent pour donner la pression (P_{totale}) du mélange gazeux *(loi de Dalton).* La part relative de chacun des gaz par rapport au volume total du mélange gazeux, c'est-à-dire la **concentration fractionnaire F (1/1,** p. 376), détermine la pression partielle. Ainsi, on aura par ex : $P_{O} = F_{O} \cdot P_{totale}$. Au niveau de la mer ($P_{totale}$ = 101,3 kPa = 760 mmHg), on peut calculer, à partir de F_{O_2} = 0,209, F_{CO_2} = 0,0003 et F_N + gaz rares = 0,79, les pressions partielles dans *l'air sec ambiant* indiquées en A (en haut, à droite).

Si le mélange gazeux est humide, il convient de soustraire la **pression partielle de vapeur d'eau P_{H_2O}** de la **P_{totale}** (normalement = pression barométrique). Ceci réduit aussi les autres pressions partielles, car $P_x = F_x \cdot (P_{totale} - P_{H_2O})$. Lors du passage à travers les voies respiratoires, l'air inspiré (37 °C) est entièrement sature d'eau, si bien que la P_{H_2O} atteint sa valeur maximale de 6,27 kPa. De ce fait, sa P_{O_2} diminue de 1,32 kPa par rapport à l'air sec (voir aussi p. 112). Les pressions partielles dans l'alvéole, l'artère, la veine (sang veineux mêlé), les tissus et l'air expiré (toutes «humides») sont indiquées sur la planche A.

A. Transport des gaz

Pressions partielles kPa (mmHg)

15,33 (115)
4,43 (33)
6,27 (47)
75,33 (565)

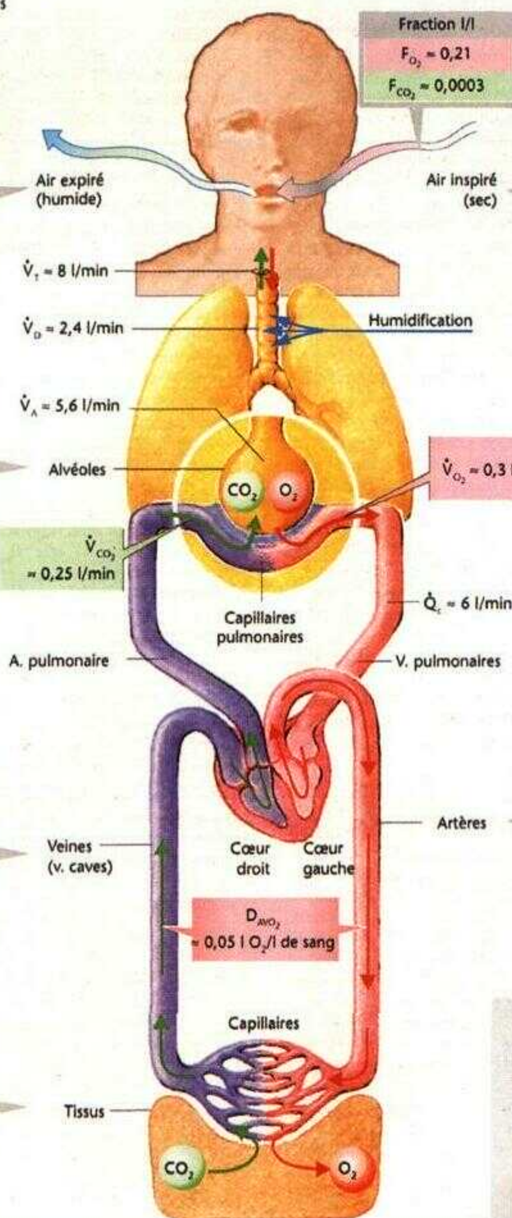
Σ_p = 101,3 (760)

13,33 (100)
5,2 (39)
6,27 (47)
76,5 (574)

Σ_p = 101,3 (760)

5,33 (40)
6,0 (45)
6,27 (47)

≤5,33 (40)
≥6,0 (45)
6,27 (47)



Pressions partielles kPa (mmHg)

21,17 (158,8)
0,03 (0,23)
80,10 (601)

Σ_p = 101,3 (760) (niveau de la mer)

12,66 (95)
5,27 (41)
6,27 (47)

O_2
CO_2
H_2O
N_2 + gaz rares

Mécanique ventilatoire

Le moteur de la ventilation, donc des échanges gazeux entre les alvéoles et l'air ambiant, est constitué par les différences de pression qui existent entre ces deux milieux. Lors de l'*inspiration,* la pression dans les alvéoles (pression alvéolaire, P_A = pression intra-pulmonaire, B) doit être inférieure à la pression barométrique P_{bar} de l'air environnant; lors de l'*expiration,* c'est l'inverse qui doit se produire. Si l'on suppose que P_{bar} est égale à zéro, il s'ensuit que la P_A est négative pendant l'inspiration et qu'elle est positive pendant l'expiration (B). Pour atteindre ces pressions, le volume pulmonaire doit augmenter lors de l'inspiration et diminuer lors de l'expiration. Ceci est assuré par les mouvements du diaphragme et de la cage thoracique (Al,2).

Les mécanismes **intervenant au cours de l'inspiration** sont a) la contraction (aplatissement) du *diaphragme,* b) le soulèvement (augmentation) de la cage thoracique par contraction des *muscles scalènes* et (lors de l'inspiration forcée) des *muscles intercostaux externes* et, c) le soulèvement et l'élargissement de la cage thoracique par d'autres *muscles* dits *accessoires.* Les mécanismes **intervenant au cours de l'expiration** sont a) le rétrécissement de la cage thoracique et des poumons, mouvement *passif dû* à la pesanteur et à l'élasticité propre (p. 116) ainsi que lors d'une expiration forcée, b) le mouvement des muscles de la paroi abdominale *(sangle abdominale)* qui poussent le diaphragme vers le haut et, c) la contraction des *muscles intercostaux internes.*

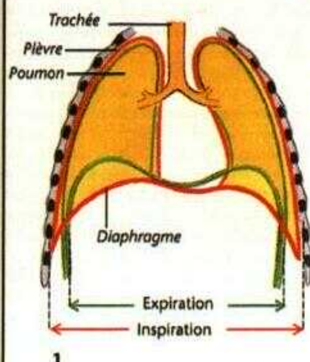
Les muscles intercostaux externes, tout comme les muscles intercostaux internes, s'insèrent sur deux côtes successives. Leur action antagoniste s'explique essentiellement par la différence de longueur de levier sur la côte supérieure ou inférieure (A3) : la distance entre le point d'insertion des muscles intercostaux externes sur la côte supérieure (Y) et l'axe de rotation de cette côte (X) est inférieure à la distance entre le point d'insertion de ces muscles sur la côte inférieure (Z') et son axe de rotation (X'). Cette dernière longueur de levier X' -Z' est donc supérieure à la longueur du levier X-Y, de sorte que la contraction des muscles intercostaux externes entraîne un soulèvement des côtes. Les muscles intercostaux internes ont une action antagoniste, ce qui conduit à un abaissement de la cage thoracique lors de la contraction.

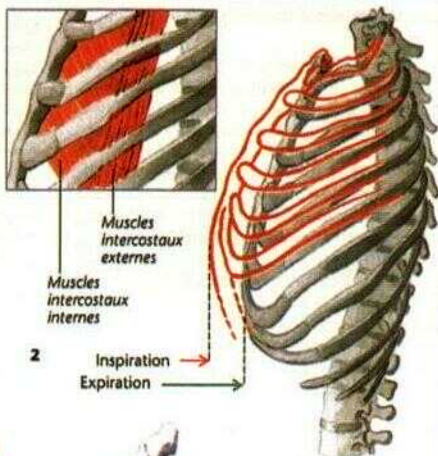
Pour que les mouvements du diaphragme et de la cage thoracique puissent être utilisés pour la ventilation, il faut que les poumons puissent suivre ces mouvements, mais sans être fixés entièrement à la cage thoracique et au diaphragme. Ceci est réalisé grâce à l'existence *d'un film* très mince *de liquide* se trouvant entre deux feuillets de la **plèvre** qui recouvrent les poumons *(plèvre pulmonaire)* d'une part, et **les** organes avoisinants *(plèvre pariétale)* d'autre part.

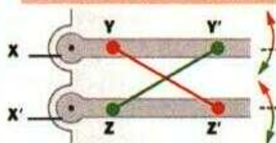
Dans sa position naturelle, le poumon a tendance à s'affaisser sur lui-même du fait de sa propre élasticité et de la tension superficielle de ses alvéoles (p. 118). Mais comme le liquide contenu dans la cavité pleurale n'est pas extensible, le poumon reste solidaire de la face interne de la cage thoracique, ce qui conduit à une attraction. Cette **pression intrapleurale** (P = pression intrathoracique) négative par rapport à la pression atmosphérique environnante, peut être mesurée (de façon dynamique) par une *sonde œsophagienne* (≈ P ,), durant la respiration. L'effet d'attraction augmente lorsque le volume de la cage thoracique augmente durant l'inspiration, pour diminuer lors de l'expiration (B). Ce n'est qu'en cas d'expiration forcée faisant intervenir les muscles expiratoires (v. ci-dessus) que P_{leu} peut devenir positive.

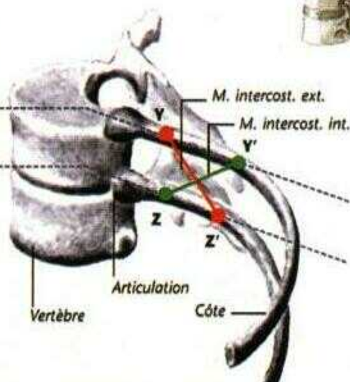
Notions d'activité respiratoire. *L'hyperpnée* et *Vhypopnée* désignent, entre autres, l'amplitude de la respiration, la *tachypnée,* la *bradypnée et l'apnée* qualifient sa fréquence, sans qu'il soit tenu compte ici des demandes de l'organisme. Par contre, les termes *hypo-* et *hyperventilation* définissent exclusivement le rejet de CO_2, ce qui se traduit par une augmentation ou une diminution de la pression partielle artérielle de *COp* Pa_{CO} , par rapport à ses valeurs normales (p. 142). La *dyspnée* traduit la sensation subjective de gêne respiratoire ; l'*orthopnée* est une forte dyspnée qui requiert une position droite du thorax.

A. Musculature respiratoire

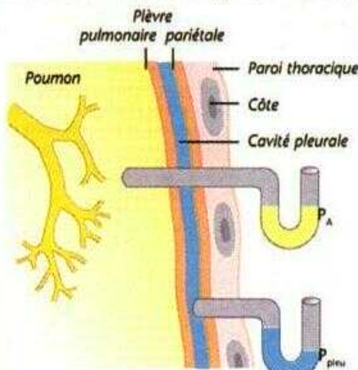


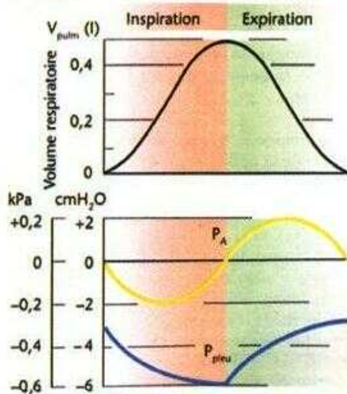






B. Pression alvéolaire P_A et pression intrapleurale P_{pleu} pendant la respiration





Épuration de l'air Inspiré

Les impuretés présentes dans l'air inspiré sont retenues par le **mucus** tapissant les fosses nasales la cavité pharyngienne la trachée et 1 arbre bronchique Les corps étrangers sont phagocytes sur place par les macrophages et/ou ramenés vers la trachée par 1 **epitlieliiim cilié** des bronches Les cils battent env 12 a 20 fois/s et déplacent le mucus en direction orale a une vitesse de 1 cm/min sur un film liquidien secrète par 1 epithelium Ce processus est entrave notamment en cas de mucoviscidose et chez les grands fumeurs La production de mucus est de 10 a 100 ml/J elle dépend de 1 irritation locale (fumée par ex) et de la stimulation vagale Le mucus est habituellement avale et les sécrétions liquides sont reabsorbees au niveau du tractus digestif

Respiration artificielle

Le **bouche-a-bouche** est une manœuvre d'urgence pratiquée en cas d arrêt brutal de la respi ration Le patient est allonge sur le dos Le sauveteur insuffle (de bouche a bouche) de 1 air au patient dont il obture les narines (A3) Ceci élevé la pression alvéolaire du patient (p 108) par rapport a la pression atmosphérique qui pesé sur le thorax si bien que les poumons et le tho rax augmentent de volume (inspiration) Lorsque la bouche du patient est a nouveau libérée 1 air insufflé ressort grâce aux forces élastiques qui retractent les poumons et le thorax (p 109 A2) (expiration) L expiration peut être accélérée par une pression exercée sur le thorax au rythme d env 16 fois/min

La teneur en O_2 de 1 air expire par le sauve leur (p 107 A) suffit pour apporter au patient une quantité d O_2 satisfaisante La *réussite* est évidente lorsque la coloration *bleutée* (cyanose p 130) de la peau du patient fait place a une couleur rosé

Dans son principe le **respirateur a pression positive** fonctionne de la même façon II peut être utilise au cours d une anesthesie lorsque des médicaments ont paralyse les muscles du malade tors d une opération L insufflation d air (inspiration) est commandée par une pompe (Al) Les tuyaux expiratoire et inspirdtoire (si possible proches du patient) doivent être bien sepa res (soupapes) sinon 1 espace mort (p 114) serait trop important Cette ventilation doit être effectuée a volume constant (volume contrôle) ou a pression constante (pression contrôlée) Dans ces deux cas 1 efficacité de la ventilation doit être contrôlée constamment (concentration des gaz expires gaz du sang etc)

Ce mode de ventilation assistée gêne toutefois le retour veineux du sang vers le cœur (p 204) On pallie cet inconvénient en adoptant la **ventilation par pressions alternées** dans laquelle la ventilation par près sion positive est complétée pdr une *aspiration* artificielle de 1 air au cours de Id phase expirdtoire

Le **respirateur a pression négative** (A2) fonc tionne suivant un principe différent Le malade est place dans un caisson (poumon d acier) jusqu a hau teur du cou Pour 1 inspiration on crée dans 1 enceinte une pression inférieure a la pression extérieure et donc aussi a la pression alvéolaire Cette différence provoque une augmentation du volume thoracique (inspiration) La suppression de cette dépression dans 1 enceinte pro voque d nouveau une expiration Cette méthode ventila toire est surtout utilisée en cas de paralysic respiratoire chronique (par ex pour la paralysie infantile)

Pneumothorax

On parle de pneumothorax lorsque 1 air pénètre dans la cavité pleurale (p 108) Le poumon atteint s affaisse sur lui même du fait de sa propre élasticité et ne peut plus assurer la respiration (B) Même le fonctionne ment de 1 autre poumon est gène car une partie de 1 air inspire circule entre le poumon sain et le poumon col labe et ne peut donc plus participer aux échanges gazeux Dans le *pneumothorax ferme* 1 dir de 1 espace alvéolaire s échappe dans la cavité pleurale que ce soit spontanément par ex dans 1 emphysème quand il y a rupture du poumon {*pneumothorax spontané*) ou bien suite a une blessure du poumon par ex par hyperpres sion ventilatoire forcée ou par barotraumatisme (p 134) Un *pneumothorax ouvert* (B2) est provoque a ia suite d une blessure a la cage îhordcique (par ex perforation par une cote brisée) Le *pneumothorax a soupape* (B3) constitue une menace vitale lorsque 1 air ayant pénètre lors de chaque mouvement respiratoire dans 1 espace pleural ne peut plus s échapper (par ex un lambeau de peau sur la plaie se comporte comme une soupape) II s ensuit une surpression pleurale du cote atteint et secondairement aussi dans toute la cavité thoracique Activée par 1 augmentation du débit ventilatoire il se crée une pression si importante (4 kPa) qu elle conduit a une entrave croissante du remplissage cardiaque et a la compression du poumon sain Le traitement approprie consiste en une lente eva cuation de cette surpression et un arrêt de 1 action de la soupape

A. Respiration artificielle

Air frais
Soupapes
Apport éventuel d'O_2
Expiration
Pompe

1 Ventilation à pression positive

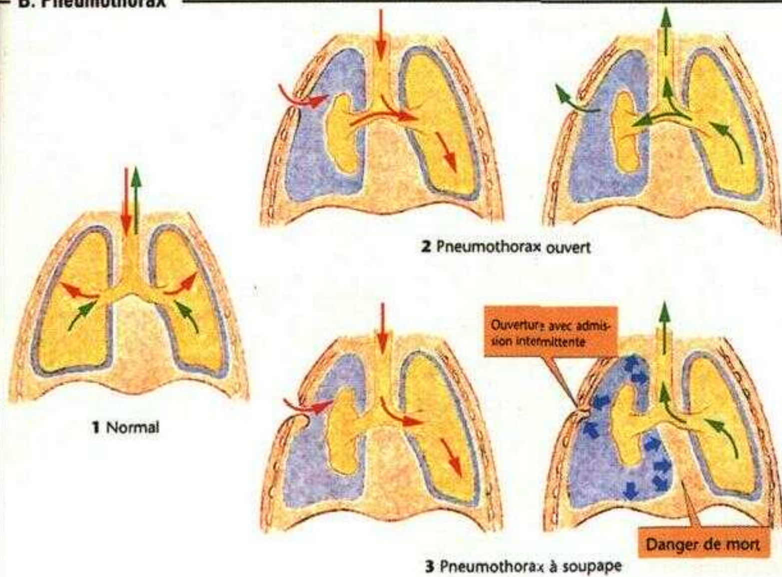
3 Respiration par bouche-à-bouche

Pompe
Dépression
Pression normale
Caisson à dépression (poumon d'acier)

2 Ventilation à pression négative

Pression
Inspiratoire
Expiratoire
Flux de gaz
Inspiratoire
Expiratoire

B. Pneumothorax



1 Normal

2 Pneumothorax ouvert

3 Pneumothorax à soupape

Mesure des volumes pulmonaires

Après une expiration normale, le poumon et le thorax se trouvent dans une position d'équilibre, dite position de **relaxation respiratoire.** Lors d'une inspiration normale (au repos), 0,5 1 d'air env., le *volume courant* V_T, est inhalé. A ce volume peuvent s'ajouter 3 1 env., lors d'une inspiration forcée *(volume de réserve inspiratoire, VRI)*. Inversement, à partir de la position d'équilibre, 1,7 1 peuvent encore être expirés (*volume de réserve expiratoire, VRE)*. Ces deux réserves de volume peuvent être sollicitées lorsque (lors d'un exercice physique par ex., p. 74) le volume courant normal ne suffit plus pour assurer les échanges gazeux nécessaires. A la fin d'une expiration forcée il reste cependant un volume de gaz d'env. 1,3 1 dans les poumons : le *volume résiduel*, *VR*. Les sommes de ces différents volumes pulmonaires correspondent aux capacités. La **capacité vitale** (CV) désigne le volume d'air mobilisé lors d'une expiration forcée qui suit une inspiration forcée, donc la somme de V_T + VRI + VRE (= env. 5,31 pour un homme de 20 ans mesurant 1,80 m; v. ci-dessous). La CV diminue avec l'âge, tandis que le VR augmente (1,5 =» 3 1). La *capacité pulmonaire totale* (6-7 I) est la somme de CV + VR, alors que la *capacité résiduelle fonctionnelle* désigne VRE + VR (A et p. 114). Toutes ces valeurs de volumes sont valables dans les conditions BTPS (voir ci-dessous).

À l'exception du VR et des capacités qui le contiennent, toutes les grandeurs indiquées ci-dessus peuvent être mesurées à l'aide d'un **spiromètre** (A). Cet appareil est constitué d'une enceinte remplie d'eau surmontée d'une cloche renversée. La poche d'air ainsi constituée est munie d'un conduit relié aux voies respiratoires du sujet. La position de la cloche, qui est étalonnée en unités de volume ($litres_{ATPS}$, v. ci-dessous) renseigne sur le contenu gazeux du spiromètre. Lorsque le sujet respire dans le spiromètre (expiration), la cloche se soulève et, lorsqu'il est en inspiration, elle descend (A).

Si l'appareil est doté d'un cylindre enregistreur avec stylet inscripteur, il s'agit d'un *spirographe.* **On** peut ainsi mesurer le *débit ventilatoire* $\dot{V}_T$ (p. 106 et 118). On utilise également le spiromètre pour mesurer la compliance (p. 116) et la consommation *d'Op* lors de tests respiratoires dynamiques (p. 118).

Il faut souligner que les volumes et capacités indiqués plus haut varient considérablemant d'un sujet à l'autre en fonction de l'âge, de la taille, de la constitution, du sexe et de la condition physique. Ainsi, la capacité vitale peut aussi bien atteindre 2,5 ou 7 litres sans que cela soit pathologique.

Pour pouvoir utiliser une partie au moins de ces facteurs, on fait appel à des formules empiriques de **standardisation** Les valeurs normales de capacité vitale (CV) des Européens sont par ex. :

hommes CV = 5,2 h - 0,022a - 3,6 (± 0,58)
femmes CV=5,2h-0,018a- 4.36 (± 0,42)

où h désigne la taille (m), a l'âge (années) et la valeur entre pdienthèses l'écart-type Même ainsi, on peut encore enregistrer des écarts relativement importants par rapport à la norme Les mesures des volumes pulmonaires sont d'autant plus probantes que le nombre de mesures effectuées sur ld même personne est plus élevé, ce qui permet d'enregistrer des *variations* (par ex. lors de la surveillance de l'évolution d'une maladie pulmonaire).

Conversion des volumes gazeux. D'après la loi des gaz parfaits, le volume V [l] d'une quantité de gaz M [mol] dépend de la température absolue T [K] et de la pression totale P [Pa] :

$$V = M \cdot R \cdot T/P \qquad [5.2]$$

où P = pression barométrique P_{bar} moins la pression de vapeur d'eau P_{H_2O} (p. 106) et R = constante des gaz = 8,31 $J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$.

On fait une distinction entre les conditions suivantes :

STPD : *Standard Temperature Pressure Dry* (273 K, 101 kPa, P_{H_2O} = 0)

ATPS : *Ambiant Temp. Press.* H₂O-*Saturated* (T_{amb}, P_{bar}, P_{H_2O} à T_{amb})

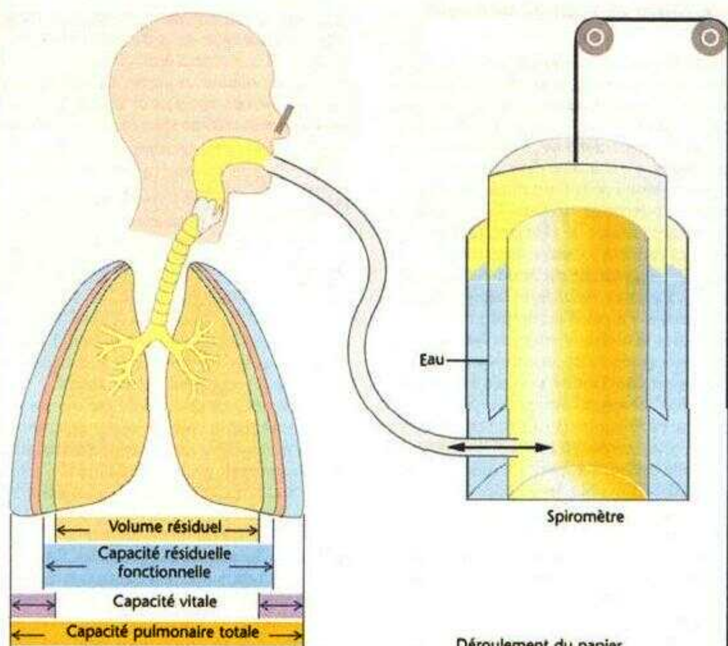
BTPS : *Body Temp. Press. Sat.* (310 K, P_{bar}, P_{H_2O} = 6,25 kPa)

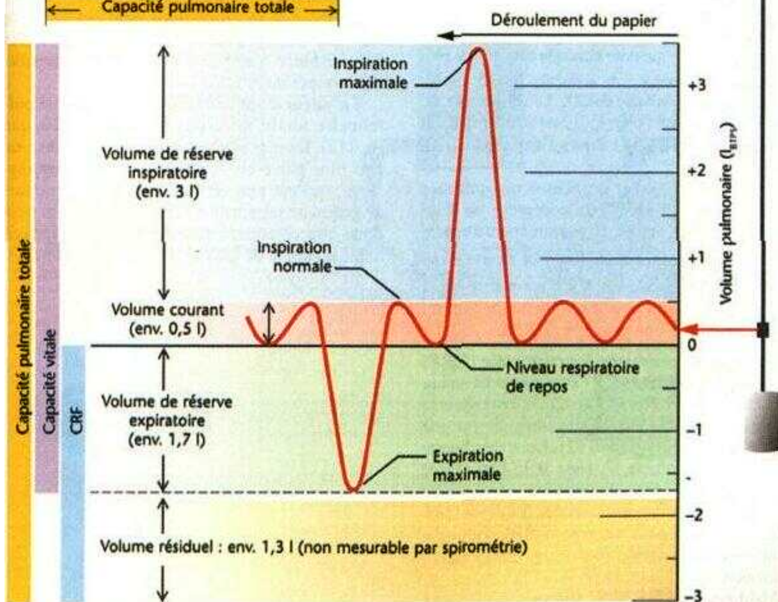
ce qui donne

$V_{STPD} = M \cdot R \cdot 273/101\,000\ [m^3]$
$V_{ATPS} = M \cdot R \cdot T_{amb}/(P_{bar} - P_{H_2O})\ [m^3]$
$V_{BTPS} = M \cdot R \cdot 310/(P_{bar} - 6250)\ [m^3]$

Les facteurs de conversion sont obtenus par les quotients respectifs (en supprimant M . R), par ex. V_{BTPS}/V_{STPD} = 1,17. À partir d'un volume spirométrique en condition V_{ATPS}, à la température de la pièce (T_{amb} = 20 °C ; P_{H2Osat} = 2,3 kPa) et à P_{bar} = 101 kPa, on peut calculer : $V_{BTPS} \approx 1{,}1\ V_{ATPS}$ (v. ci-dessus) et $V_{STPD} \approx 0{,}9\ V_{ATPS}$.

A. Volumes pulmonaires et leur mesure





Espace mort et volume résiduel

Les échanges gazeux dans l'appareil respiratoire sont limités aux alvéoles. Il n'y parvient qu'une partie du volume courant (V_T), la fraction dite alvéolaire (V_A). Le reste constitue le volume de l'espace mort (V_D) car il reste dans l'espace **mort,** c'est-à-dire dans les cavités qui servent de conduits pour l'air, mais qui ne participent pas aux échanges gazeux. La cavité buccale, les fosses nasales, le pharynx, la trachée et les bronches forment *l'espace mort anatomique* (env. 0,15 1). Son volume est normalement à peu près égal à l'*espace mort fonctionnel.* Cependant, quand il n'y a pas d'échanges gazeux dans une partie des alvéoles, ce dernier devient plus grand que l'espace mort anatomique (p. 120). L'espace mort **fonctionne** comme un conduit qui véhicule l'air inspiré vers les alvéoles, assurant aussi sa *purification* (p. 110), son *humidification* et son *réchauffement.* En outre, il constitue une partie de l'*appareil vocal* (p. 370)

Le **calcul de l'espace mort** peut se faire **au** moyen de *Véquation de Bohr* (A).

Le volume courant V_T expiré (= V_E) se compose **du** volume provenant de l'espace mort (V_D) et du volume alvéolaire (V_A) (A, **en haut)** Chacun de ces volumes renferme une certaine concentration fractionnaire de CO_2 (p 376). FE_{CO_2} dans V_D, FA_{CO_2} dans V_A et la très faible part trdcnonnaire de CO_2 (donc négligeable) dans l'air ambiant (FI_{CO_2}) qui reste identique dans V_D *Le* produit des volumes totaux et de la fraction de CO_2 correspondante donne le volume de CO_2. Le volume de CO_2 dans le volume expiré (= $V_T \cdot FE_{CO_2}$) est en outre égal à la somme des volumes de CO_2 dans les deux espaces (A).

Pour calculer V_D, trois grandeurs doivent être mesurées : V_T à l'aide d'un compteur ou d'un spiromètre, FE_{CO_2} et FA_{CO_2} par un spectromètre d'absorption à infra rouge. FA_{CO_2} se trouve dans la fraction terminale du V_T c'est-à-dire dans *Yair alvéolaire,* qui peut être obtenu en continu par ex. à l'aide d'une soupape de Rahn.

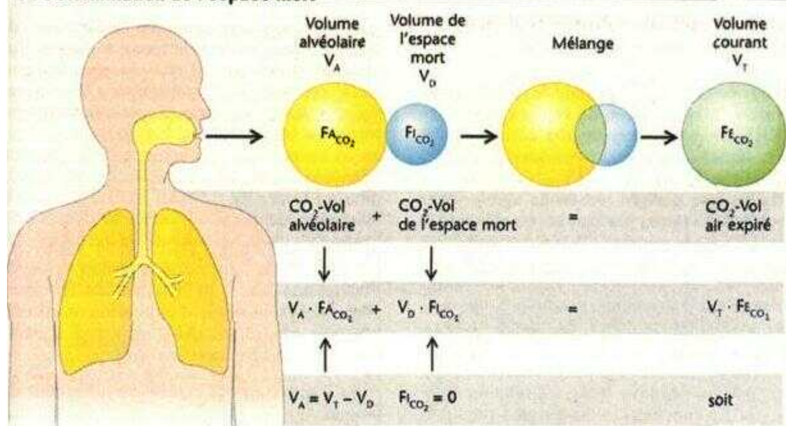
La **capacité résiduelle fonctionnelle (CRF)** et le **volume résiduel** (VR) sont respectivement les volumes de gaz qui subsistent encore dans le poumon après une expiration normale ou une expiration maximale (p. 112). Lors de chaque inspiration, le volume V_A (env. 0,35 1 au repos) parvient dans l'espace alvéolaire, c'est-à-dire que seule une petite fraction des 3 1 de la CRF (12% env. au repos) est renouvelée, d'où une composition gazeuse alvéolaire relativement constante.

Mesure. La CRF et le VR ne peuvent être mesurés à l'aide du spiromètre et doivent être déterminés indirectement. Pour ceci, l'une des méthodes est celle de la **dilution d'un gaz traceur** (B). Ce gaz peut être, par ex. l'hélium (He) qui est peu soluble et inerte. Lorsqu'un volume donné d'un mélange gazeux air-He (par ex. FHe_0 =0,1) provenant d'un spiromètre (V_s) est inspiré plusieurs fois, l'He se repartit dans les poumons (V) et dans le spiromètre (B) et se dilue (FHe_x < FHe_0). Comme l'ensemble du volume de l'He n'a pas varié, le volume connu d'He au début de l'épreuve ($V_s \cdot FHe_0$) est égal au volume final d'He (V_s + V) FHe_x. Après avoir mesuré F_{He} dans le spiromètre à la fin de l'épreuve, on peut calculer V (B). V est égal à VR lorsqu'on débute le test à partir de la position d'expiration extrême, ou à CRF lorsque le thorax se trouvait initialement en position de relaxation.

La méthode de dilution de gaz traceur ne permet d'enregistrer que les espaces pulmonaires qui sont *ventilés,* alors que la **pléthysmographie corporelle** permet le calcul de VR ou de CRF, ainsi que d'espaces pulmonaires clos (kystes par ex.). Le sujet est enfermé dans une enceinte hermétique et respire à travers un pneumotachographe mesurant les flux gazeux. En même temps, on enregistre en continu les différences de pression liées à la respiration au niveau buccal et dans l'enceinte. Ces valeurs permettent de calculer aussi bien la CRF et le VR que les résistances des voies aériennes (= *résistance = différence de pression motrice/ débit respiratoire*).

La valeur du rapport du VR à la capacité pulmonaire totale revêt une importance clinique (p. 112). Il est normalement de 0,25 au max., un peu plus élevé en âge avancé. Dans *Vemphysème,* qui est une dilatation pathologique des alvéoles, ce rapport est supérieur à 0,55 et peut donc être considéré comme un reflet approximatif du degré de gravité de cette affection.

A. Détermination de l'espace mort



Équation de Bohr

$$\textbf{Espace mort } V_D = \frac{V_T\,(FA_{CO_2} - FE_{CO_2})}{FA_{CO_2}}$$

Pour des valeurs normales par ex.

$$V_D = \frac{0{,}5\,(0{,}056 - 0{,}040)}{0{,}056}$$

Espace mort V_D = 143 ml

B. Détermination du volume résiduel ou de la capacité résiduelle fonctionnelle

V_{Sp}

F_{He_0}

V_P

Mélange

F_{He_x}

Volume d'hélium (spiromètre seul) = Volume d'hélium (dans poumon et spiromètre)

$V_{Sp} \cdot F_{He_0} = (V_{Sp} + V_P) \cdot F_{He_x}$

$$\rightarrow \quad V_P = V_{Sp} \cdot \frac{F_{He_0} - F_{He_x}}{F_{He_x}}$$

V_{Sp} et F_{He_0} : connus
F_{He_x} : mésuré

Relation pression-volume des poumons, travail respiratoire

Après une expiration normale le poumon et le thorax sont **en position de repos expiratoire (PRE).** Le *volume pulmonaire* correspondant est la capacité résiduelle fonctionnelle (p. 112) considérée, ici, égale à 0 (V_{ulm} = 0, Al). La PRE est une position moyenne stable, dans laquelle deux forces passives se neutralisent : le thorax tend à se soulever (Th) et le poumon à se retracter (P). À partir de la PRE, P > Th lors de l'inspiration et Th > P lors de l'expiration. Dans les deux cas, l'ensemble *«poumon + thorax»* tend à retourner en PRE (A, flèche bleue). Lorsque les voies respiratoires sont closes, la **pression alvéolaire** (**P_A**, p. 108) devient, positive (A2) ou négative (A3). La relation entre V_{pulm} et P_A constitue le diagramme pression-volume de l'ensemble «poumon et thorax» (A) : **courbe de distension** statique de **repos** « poumon + thorax » (A, B, courbe bleue).

À partir de la PRE, des volumes connus *(spiromètre)* sont inspirés (V_{pulm} > 0) ou expires (V_{pulm} < 0) À la fin de chaque palier, la communication avec le spiromètre est fermée et la pression dans les voies respiratoires correspondant à chacun des volumes est mesurée dans ces *conditions statiques de repos* (statique = mesure en arrêt respiratoire, repos = muscles respiratoires relaxés) (II faut noter que durant les mesures, P_{ulm} est respectivement compnmé ou distendu [A, aires gris foncé))

La *pente* de la courbe de distension de repos, $AV_{ulm}/\Delta P_A$, décrit la **compliance** (statique) (= distensibilité du volume = inverse de l'élastance) de l'ensemble «poumon et thorax» (B). La partie de la pente la plus forte, c'est-à-dire la *compliance la plus élevée* (env. 1 1/kPa chez l'adulte) se situe entre la PRE et V_{ulm} = 1 1, donc dans la *zone de respiration normale.* À ce niveau, il faut que la contre-pression par unité de volume soit la plus faible. Chez les personnes âgées et lors de maladies pulmonaires par ex., la pente de la courbe est moindre (compliance plus petite), c'est-à-dire qu'un grand effort est nécessaire pour obtenir le même volume courant.

La compliance qui vient d'être décrite s'applique à l'ensemble «poumon + thorax». On peut aussi mesurer séparément, d'une part, une compliance pour le *thorax* ($\Delta V_A/\Delta P_{leu}$ = 2 1/kPa), et d'autre part une compliance pour le poumon ($\Delta V_A/\Delta$ [P_A - P_{pleu}] = 2 1/kPa (**P_{pleu}** étant la pression intrapleurale, p. 108).

Par analogie avec la courbe de distension de repos, on peut également tracer le diagramme pression-volume lors d'une *contraction maximale des muscles respiratoires* (A, courbes rouge et verte) : **maxima** (de pressions) **expiratoires et inspiratoires.** Les muscles expiratoires ne peuvent provoquer qu'une pression relativement faible à partir d'une position d'expiration forcée (V_{ulm} ≪ 0) (A7), alors que le maximum de pression atteint env. +15 kPa lorsque V_{ulm} *S>* 0 *(épreuve de Valsalva;* A5). De la même façon, l'attraction la plus forte lors de l'inspiration (env. - 10 kPa) peut être obtenue à partir de la position d'expiration maximale *(épreuve de Muller;* A6), mais non à partir d'une position d'inspiration (A4).

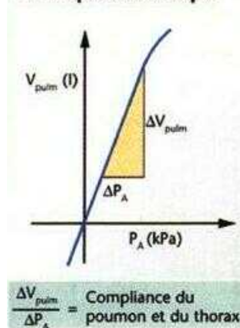
Si l'on mesure la courbe de distension du poumon et du thorax *pendant* la respiration **(diagramme dynamique pression-volume,** C), on obtient, au lieu d'une courbe identique pour l'inspiration et l'expiration (bleue), un *ovoïde* (rouge/vert). Ceci résulte principalement du fait que la *résistance à l'écoulement* de l'air R (surtout dans les voies respiratoires supérieures et moyennes) doit être vaincue lors de l'entrée de l'air dans les poumons et de sa sortie en sens inverse. Ceci signifie aussi que les *gradients de pression efficaces* nécessaires, AP, sont opposés (**P_A** < 0 en inspiration, P_A > 0 en expiration ; p. 109 B). D'où, par analogie avec la *loi d'Ohm,* AP = R • débit ventilatoire V, ce qui signifie que AP doit augmenter (Ç) lorsque les bronches se rétrécissent et/ou que V augmente.

Travail **respiratoire.** Les *surfaces* colorées A_{Rins} et A_{Rex} comprises à l'intérieur de l'ovoïde (C) correspondent au travail respiratoire (pression . volume; p. 374) développé durant l'inspiration et l'expiration *contre les résistances à l'écoulement* de l'air (+ les frottements du poumon et du thorax). La surface hachurée (C) représente le travail contre les forces élastiques du poumon et du thorax ($A_{élast}$). Le *travail inspiratoire* correspond à A_{Rins} + $A_{élast}$, le *travail expiratoire* à A_{Rex} - $A_{élast}$, car le travail des muscles inspiratoires (p. 108) se fait *contre* les forces élastiques, alors que celles-ci constituent au contraire, lors de l'expiration la force efficace (passive). Si, lors de la *respiration forcée* A_{Rex} devient supérieur à $A_{élast}$, l'énergie musculaire (active) est également utilisée lors de l'expiration.

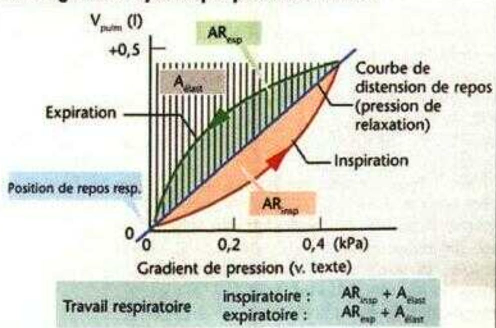
A. Relation pression–volume des poumons et du thorax

Volumes
0
Pres-sion
0
1
p>0
0
2
p⩾0
0
5
Position de repos respiratoire
$V_{pulm} = 0$ $P_A = 0$
V_{pulm} (l)
+3
+2
+1
−1
−2
4
2
Compression gazeuse
Inspiration max.
Courbe de distension de repos
Position de repos respiratoire
5
+5
+10
+15
P_A (kPa)
Distension gazeuse
1
−10
−5
6
Expiration max.
3
7
p⩽0
0
6
p<0
0
3
Force max. des muscles respiratoires
Force max. des muscles inspiratoires
Force passive de l'ensemble poumon + thorax

B. Compliance statique



C. Diagramme dynamique pression-volume



Tension superficielle des alvéoles

L'élasticité passive du poumon et du thorax (compliance; p. 116) dépend, entre autres, de la *tension superficielle.* Celle-ci apparaît au niveau de l'interface gaz/liquide, c'est-à-dire sur les 100 m^2 env. où s'effectuent les échanges gazeux alvéolaires.

On peut démontrer l'action de ces forces lors du remplissage d'un poumon, isolé et collabé avec a) de l'air ou b) un liquide : dans le cas (a), le poumon oppose, surtout au début, une forte résistance (« *pression d'ouverture»)* qui, au moment du remplissage total de la capacité pulmonaire (p 113 A), élève ld pression alvéolaire Jusqu'à env 2 kPa Dans le cas (b), la résistance - et donc aussi P_A - est 4 fois plus faible. L'exigence d'une pression plus élevée dans le cas (a) est, par conséquent, nécessaire pour vaincre la tension superficielle.

Lorsqu'une bulle de gaz (de rayon r) est entourée d'un liquide, la tension superficielle *f* (N . nr[1]) de ce liquide appelle à l'intérieur de la bulle une surpression par rapport à l'extérieur (pression transmurale AP > 0). D'après la *loi de Laplace* (voir aussi p. 118) on a :

$$\Delta P = 2\gamma/r \text{ (Pa)} \qquad [5.3]$$

y étant normalement constant pour un liquide donné (pour le plasma par ex., 10^{-3} N . m^{-1}), AP est d'autant plus grand que r est petit. Lorsque, par ex., une bulle de savon aplatie apparaît à l'extrémité d'un cylindre, r est relativement grand (Al) et AP petit. (Il faut prendre en compte ici 2 interfaces air-liquide, si bien que, dans ce cas, la relation [5.3] devient : AP = 4Y/r.) Si l'on essaye d'augmenter le volume de la bulle, il faut tout d'abord que r diminue (A2) pour que AP augmente : il faut pour cela une *«pression d'ouverture»* relativement élevée. Si le volume continue d'augmenter, r grandit à nouveau (A3) et le rapport pression nécessaire/augmentation de volume rediminue. Dans son principe, l'alvéole se comporte de même. On peut aussi constater d'après le modèle de la bulle que, si des alvéoles sont reliés entre eux (A4), le plus petit (AP élevé) continuerait de diminuer au profit du plus grand (ΔP_1 petit) pour égaliser les pressions.

Dans le poumon sain, ce phénomène est évité grâce à un film de **surfactant** *(surface active agent)* à la surface alvéolaire. Ce film abaisse y, mais davantage pour les petits alvéoles que pour les gros. Le surfactant est un complexe de protéines et de phospholipides, dans lequel le composant majeur est la dipalmitoyl lécithine. Il est produit dans les cellules spécialisées des alvéoles (dites cellules de type II) et sécrété par exocytose. Chez certains nouveau-nés, ce facteur a une action insuffisante ce qui conduit à des troubles graves des échanges gazeux dans le poumon *(syndrome des membranes hyalines).* De même, l'anomalie pulmonaire due à une intoxication à l'O_2 (p. 136) repose en partie sur une altération oxydative du surfactant : la compliance diminue, les alvéoles se collabent (atélectasie) et un œdème se développe.

Tests dynamiques respiratoires

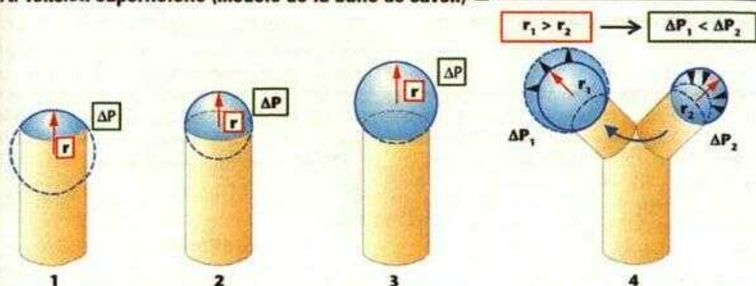
Lorsque le débit ventilatoire est amené à son maximum par augmentation volontaire du *volume courant* et de la *fréquence respiratoire* (pendant 10 s) (B), il peut atteindre normalement 120 à 170 1/min. Cette **valeur limite respiratoire** revêt une certaine importance clinique, par ex. pour la surveillance de l'évolution des maladies des muscles respiratoires (par ex. la myasthénie grave).

A l'aide du *test de Tiffeneau* on détermine le volume maximal expiré dans la 1[re] seconde (VEMS, **volume expiratoire maximal** seconde) qui représente généralement une fraction de la *capacité vitale forcée* (CVF) *(capacité relative seconde,* normalement > 0,7 ; C). (La CVF est le volume qui, après une inspiration maximale, peut être expiré aussi rapidement et puissamment que possible ; elle est souvent inférieure à la CV ; p. 112.) Le **débit expiratoire maximal** (obtenu avec pneumotachographe) est de l'ordre de 101/s.

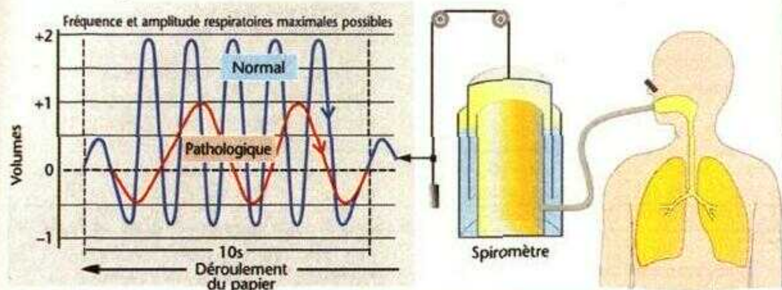
Ces tests permettent de différencier cliniquement, entre autres, les *troubles respiratoires restrictifs* (diminution du volume pulmonaire fonctionnel lors d'un œdème pulmonaire, d'une pneumonie ou par un obstacle à la distension des poumons, à la suite d'une déviation de la colonne vertébrale) des *troubles respiratoires obstructifs* (rétrécissement des voies respiratoires dû à l'asthme, à une bronchite, à un emphysème, ou à une paralysie des cordes vocales) (C2).

Tout comme la capacité vitale (p. 112), la capacité relative seconde est déterminée selon des formules empiriques qui tiennent compte de l'âge, de la taille corporelle et du sexe.

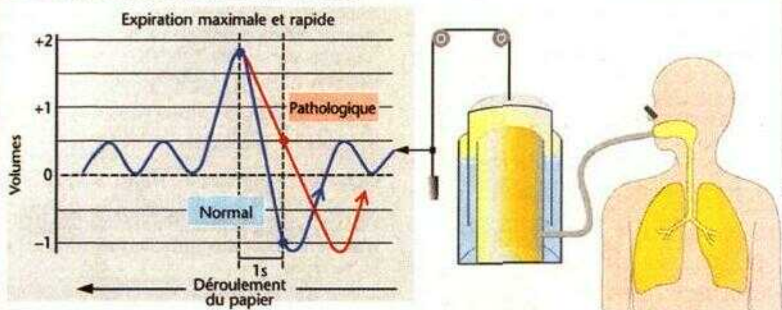
A. Tension superficielle (modèle de la bulle de savon)



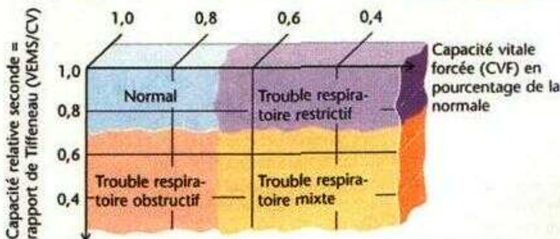
B. Limite respiratoire



C. Volume expiratoire maximal seconde



1 Mesure



2 Signification clinique

Échanges gazeux dans les poumons

Ventilation alvéolaire. Seule la fraction alvéolaire (V_A) du volume courant (V_T) est en contact avec les alvéoles, le reste (V_D) représentant l'espace mort (p. 114). On a donc : $V_A = V_T - V_D$ [1]. **En** multipliant par la **fré**quence respiratoire f (min^{-1}), on obtient : ventilation alvéolaire (V_A) = débit ventilatoire (V_T) - ventilation de l'espace mort (V_D) [$1 \cdot min^{-1}$].

Étant donné que V_D est défini anatomiquement, V_D (= $V_D \cdot$ f) augmente avec la fréquence respiratoire f. Pour cette raison, si pour un V_T (= $V_T \cdot f$) donné on augmente la fréquence (f) **aux** dépens du V_T ($V_T \downarrow$) (« *respiration superficielle* »), la grandeur V_A nécessaire aux échanges gazeux diminue du fait que V_D a augmenté.

Exemple . Alors que pour un V_T de 8 1 min^{-1}, un V- **de** 0,15 1 et une fréquence normale de 16 min"', le V est égal à 5,6 1 • min^{-1} (= 70% de V_T), cette valeur chute à 3,2 1 • mm-' (= 40% de V_T i) lorsque f est multiplié par 2 (et V_T est réduit de moitié) malgré un V_T inchangé.

Une respiration superficielle (lors d'une fracture de côte douloureuse par ex.) conduit donc à une réduction du renouvellement gazeux alvéolaire. Ceci se produit également lorsque l'espace mort est augmenté artificiellement (p. 134).

La **consommation d'oxygène** V_O se calcule à partir de la différence entre le volume d'O, inspiré en fonction du temps ($V_T \cdot FI_O$) et le volume **d'**O_2 expire en fonction du temps ($V_T \cdot FE_O$), donc $V_{O_2} = V_T (FI_{O_2} - FE_{O_2})$. (Au repos : V_O = env. 8 (0,21 - 0,17) = 0,321 • min-'.)

Le rejet de CO_2, V_{CO}, s'obtient à partir de $V_T \cdot FE_{CO}$ ($FI_{CO} \approx 0$!), soit env. 0,261 • min-', au repos. V_O et V_{CO} sont multipliés par 10 env. lors d'un travail pénible. Le rapport V_{CO}/V_O est appelé **quotient respiratoire (QR),** il varie entre 0,7 et 1,0 selon l'alimentation (p. 228).

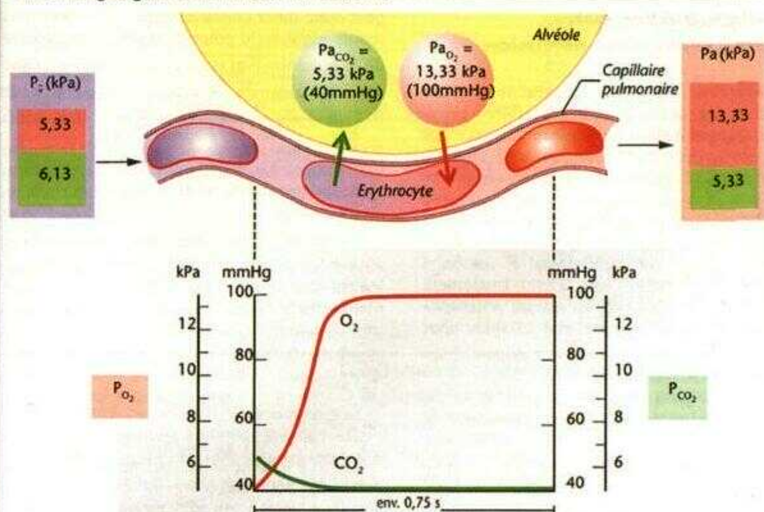
Au niveau de **l'alvéole, l'échange gazeux** se fait par **diffusion,** d'après la loi de diffusion de Pick (p. 22, éq. 1.7); les **différences de pressions partielles** entre l'espace alvéolaire et les érythrocytes du sang capillaire pulmonaire constituant ici les forces motrices (A). Étant donné que les *pressions partielles alvéolaires moyennes* sont d'env. 13,3 kPa pour 0, (PA_O) et 5,3 kPa pour CO, (PA_{CO}) et que les pressions partielles dans le sang veineux de l'a. pulmonaire sont d'env. 5,3 kPa pour O_2 ($P\bar{v}_{O_2}$) et 6,1 kPa pour CO;, (PV(,Q), il existe pour 0, un *gradient moyen de pression partielle* de 8 kPa de l'alvéole vers le capillaire et de 0,8 kPa pour CO_2 en sens inverse (différences régionales, voir aussi p. 122). Lorsque la PA(,Q diminue (par hyperventilation par ex.), la PA_O augmente, et inversement (équation des gaz alvéolaires, p.136).

Le **trajet de diffusion** entre les alvéoles et les érythrocytes est de 1 à 2 µm, ce qui est suffisamment court pour qu'un équilibre de la pression partielle puisse être atteint pendant le laps de temps où l'érythrocyte et l'alvéole sont en contact *(temps de contact*, env. 0,75 s au repos ; A). La Pa_O et la Pa_{CO} ont donc pratiquement la même valeur dans le sang capillaire ainsi artérialisé que dans l'alvéole. Toutefois, par la suite, du sang veineux d'une partie des veines bronchiques et des veines de Thebesius du cœur, provenant des court-circuits (shunts) artérioveineux, parvient dans les poumons : *mélanges veineux extra-alvéolaires* (B). Ceux-ci, ainsi que la non-homogénéité de V/Q (p. 122), provoquent une baisse de la Pa_O de 13,3 kPa (après passage alvéolaire) à env. 12,0 kPa dans l'aorte (et une augmentation de la P_{CO_2}) (**A** et p. 107).

Pour la diffusion du CO,, la faible différence de pression (0,8 kPa) est suffisante car le *coefficient de diffusion de Krogh K* (p. 22) est env. 23 fois plus élevé pour CO_2 (K_{CO}) que pour 0, (dans les tissus, $K_O \approx 2{,}5 \cdot 10^{-16}$ $m^2 \cdot$ s-' • Pa-i), de sorte que le CO_2 diffuse beaucoup plus vite que l'O,. Lors d'un travail physique (débit cardiaque élevé !), le temps de contact chute jusqu'au tiers de sa valeur de repos). S'il existe par ex. un obstacle à la diffusion (v. ci-dessous), l'adaptation de la pression partielle alvéolaire d'O, sera donc plus difficile lors d'un effort qu'au repos.

Les **troubles** relatifs aux échanges **gazeux** sont en principe dus aux causes suivantes ; la perfusion des capillaires sanguins alvéolaires est diminuée (par ex. lors d'infarctus pulmonaire ; **B2)** ; la présence d'un obstacle à la diffusion (par ex. un épaississement membranaire lors d'un œdème pulmonaire; **B3);** la non-ventilation des alvéoles (par ex. lors de l'inhalation d'un corps étranger; **B4).** Dans les cas **B2** et **B3,** l'espace mort fonctionnel augmente (p. 114), dans les cas **B3** et **B4,** le sang est insuffisamment artérialisé : *admission veineuse alvéolaire* dans le sang artériel. Les « troubles » graduels des types **B2** et **B3** sont déjà décelables chez le sujet sain (p. 122).

A. Échanges gazeux au niveau de l'alvéole



B. Troubles de la distribution dans le poumon

Expiration

CO_2

Inspiration

O_2

Système bronchique

1
Alvéole ventilé et perfusé normalement

Mélange veineux « extra-alvéolaire »

Venant de l'artère pulmonaire

4
Alvéole non ventilé

2
Pas de perfusion

Espace mort fonctionnel

Shunt « alvéolaire »

Vers les veines pulmonaires

3
Obstacle à la diffusion

Circulation pulmonaire, rapport ventilation-perfusion

À l'exception de la faible quantité de sang qui parvient aux poumons par les artères bronchiques, la **perfusion pulmonaire** moyenne (Q) est égale au débit cardiaque (Qc » 6 1 • min^{-1}). La **pression sanguine** dans l'artère pulmonaire s'élève à 25 mmHg env. lors de la systole et à env. 8 mmHg durant la diastole et en moyenne (P) à env. 15 mmHg. Jusqu'au début des capillaires sanguins (précapillaires), P tombe à 12 mmHg env. ($P_{réca}$) et atteint finalement 8 mmHg seulement env. au niveau postcapillaire (P_{stca}). Ces valeurs sont valables pour toutes les régions des poumons se situant à hauteur de la valve pulmonaire.

Non-homogénéité de la perfusion pulmonaire Q. Dans les vaisseaux se trouvant *au-dessous* du niveau de la valve pulmonaire (vers la base du poumon), la P_{rec} s'élève lorsque le *thorax* est en *position verticale,* car ici la pression hydrostatique de la colonne sanguine s'ajoute (jusqu'à 12 mmHg env.), alors que la $P_{réc}$ diminue dans les régions situées *au dessus* de la valve pulmonaire (vers la pointe du poumon) (A, zone 1). Ici, la P_{recap} peut même tomber au-dessous de 0, si bien que la pression atmosphérique régnant dans les alvéoles (PA) comprime les capillaires (PA > P_{rec} > P_{stca} ; A) ; dans cette zone, Q par unité de volume pulmonaire est très faible. Dans les régions moyennes du poumon (zone 2, A), il peut se produire, au moins partiellement, un rétrécissement de la lumière au niveau de l'extrémité des capillaires veineux (P_{rec} > PA > P_{ostca}), alors que la base du poumon (zone 3, A) est constamment perfusée (P_{precap} > P_{poskap} > PA). Par conséquent, Q augmente, par unité de volume, depuis la pointe jusqu'à la base (A, **B,** ligne rouge).

Non-homogénéité de la ventilation alvéolaire. De même, pour des raisons de pesanteur, la ventilation de l'espace alvéolaire (V) par unité de volume pulmonaire, augmente également de la pointe vers la base **(B,** ligne orange), toutefois à un degré moindre que Q, si bien que V_A/Q diminue de la pointe vers la base (B, courbe verte et échelle du haut).

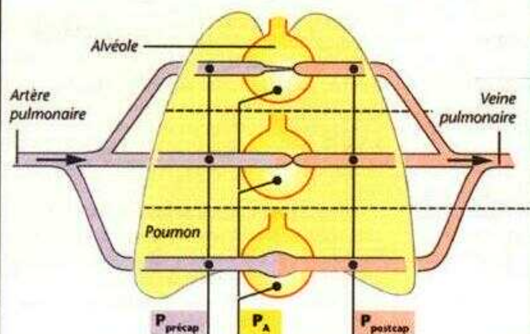
Le rapport ventilation-perfusion moyen (V_A/Q) qui est de 0,93 env. (**C2**), pour l'ensemble du poumon, se calcule à partir d'une ventilation alvéolaire moyenne (V_A) de 5,6 1 . min^{-1} env. et d'une perfusion totale (Q) de 6 1. min^{-1} env. Si, dans un cas extrême, une région n'est absolument pas ventilée, le rapport V_A/Q = 0 (Cl). À l'inverse, en absence de perfusion (V_A/Q -> ∞ ; C3), les conditions régnant dans les alvéoles concernés sont celles de l'air ambiant (espace mort fonctionnel, p. 120). V,/Q peut donc-théoriquement varier, dans les différentes régions du poumon **(non-homogénéité de V_A/Q)** entre 0 et oo. u s'ensuit que P_{A_O} varie entre la valeur du mélange veineux $P_{\bar{v}_O}$ et la P_{I_O} de l'air ambiant (humidifié) (D). Ainsi VA/Q diminue fortement au repos de la pointe vers la base lorsque le poumon est en position verticale (de 3,3 à 0,63 ; **B,** courbe verte), si bien que P_{A_O} et $P_{A_{CO}}$ sont respectivement de 17,6 et de 3,7 kPa dans les pointes «hyperventilées», de 13,3 et 5,3 dans la zone médiane ventilée normalement et de 11,9 et 5,6 dans les bases «hypoventilées» des poumons. Lors d'un effort physique, ces variations sont moins marquées, car Q augmente aussi dans la zone 1, suite à l'élévation de $P_{précap}$.

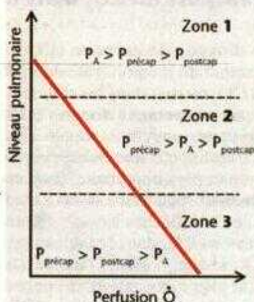
Les valeurs de V_A/Q très variables *réduisent l'efficacité* des poumons en ce qui concerne les *échanges gazeux.* Malgré la P_{AO} élevée dans la pointe des poumons (env. 17,6 kPa ; **D** à droite) et la P_{A_O} totale à peu près normale Q provenant de la zone 1 ne représente qu'une fraction relativement faible du Q total des veines pulmonaires. Il s'ensuit que Pa_O < P_{A_O} , c'est-à-dire qu'il s'établit une différence alvéolo-artérielle d'O_2 d'env. 1,3 kPa. En cas de shunt artérioveineux total (V/Q = 0), si bien que même une oxygénothérapie ne sert à rien pour les zones concernées, car à ce niveau, l'O_2 apporté n'entre pas en contact avec le lit capillaire (situation **Cl).**

Pour éviter que V_A/Q n'atteigne des valeurs extrêmes, il existe toutefois un mécanisme qui règle la perfusion alvéolaire, appelé **vasoconstriction hypoxique.** Des récepteurs situés dans les alvéoles déclenchent, par l'intermédiaire de signaux locaux, une constriction des vaisseaux sanguins afférents lorsque la P_{A_O} est très basse. Ainsi, les régions pulmonaires mal ou pas du tout ventilées sont shuntées, de sorte que les régions «plus productrices» disposent d'une quantité de sang relativement plus importante pour le transport des gaz.

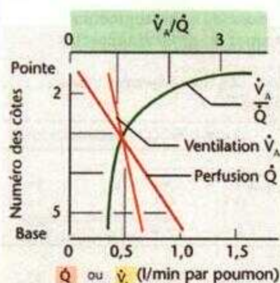
Dans de nombreuses maladies pulmonaires la valeur de V_A/Q peut s'écarter considérablement de la normale. Ainsi, par ex. dans le *poumon de choc,* le shunt peut atteindre jusqu'à 50% de Q. Un œdème pulmonaire associé, un autre obstacle à la diffusion ou une déficience du surfactant (p. 118) provoquent alors très rapidement une insuffisance respiratoire grave.

A. Circulation pulmonaire régionale (thorax vertical)



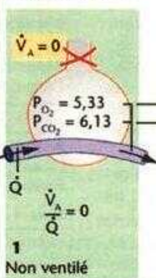


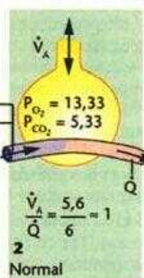
B. Perfusion et ventilation régionale pulmonaire

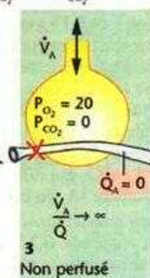


C. Influence du rapport ventilation-perfusion ($\dot{V}_A/Q$) sur les pressions partielles pulmonaires

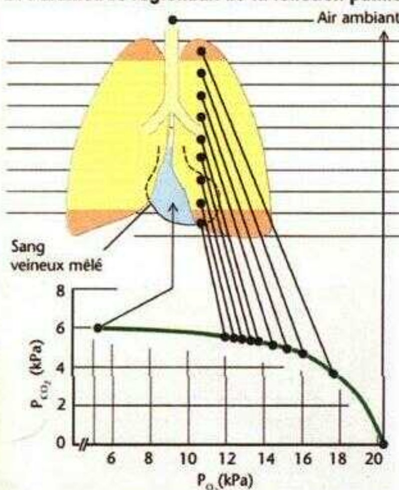
Pressions en kPa — Air ambiant : P_{O_2} = 20, P_{CO_2} = 0







D. Paramètres régionaux de la fonction pulmonaire



Part du volume pulmonaire	$\dot{V}_A$ (l/min)	$\dot{Q}$ (l/min)	$\dot{V}_A/\dot{Q}$	$P_{A_{O_2}}$ (kPa)	$P_{A_{CO_2}}$ (kPa)
0,07	0,24	0,07	3,3	17,6	3,7
			0,93	13,3	5,3
0,13	0,82	1,29	0,63	11,9	5,6

Extrémité capillaire

Transport du CO_2 dans le sang

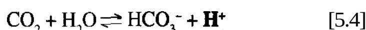
Le **dioxyde de carbone (CO_2)** est un produit terminal du métabolisme énergétique (p. 228). Le CO_2 produit dans les cellules de l'organisme est **physiquement** dissous et diffuse dans les capillaires sanguins voisins. Dans le sang, le CO_2 reste pour une faible part dissous et, pour une part plus importante, il est **combiné chimiquement** sous forme de *HCO_3^-* et de *carbamate* (A, en bas, flèches bleues ; différence artérioveineuse en CO_2 dans le tableau). Ainsi chargé de CO_2, le sang véhiculé dans les vaisseaux parvient jusqu'aux capillaires pulmonaires en passant par le cœur droit. Là, le CO_2 est à nouveau dissocié (A, flèches rouges) et il diffuse dans les alvéoles avant d'être rejeté dans l'air libre (A et p.106).

Lors de la réaction $HCO_3^- + H^+ \rightarrow CO_2 + H_2O$ dans les érythrocytes, l'anhydrase **carbonique** (A5,7) joue un rôle déterminant : cette enzyme permet une accélération telle de la réaction, qui normalement est relativement lente, que le court laps de temps de contact entre les érythrocytes et les alvéoles ou les tissus périphériques (< 1 s) est suffisant pour la transformation du CO_2 en HCO_3^-.

Le CO_2 qui diffuse hors des **cellules de l'organisme** (A, en bas, « tissus ») élève la P_{CO_2} du sang artériel (env. 5,33 kPa) à la valeur veineuse moyenne de 6,27 kPa env. De ce fait, le CO_2 dissous dans le plasma augmente aussi. Cependant, la majeure partie du CO_2 diffuse dans les érythrocytes où il augmente la concentration du CO_2 dissous et où il est en outre combiné chimiquement. Il se forme du **HCO_3^-** (A5,2) et du **Hb-carbamate** (A3) par *liaison carbaminée* avec l'*hémoglobine* (Hb). Poussés par la concentration de HCO_3^-, maintenant plus élevée que dans le plasma, les 3/4 env. du HCO_3^- quittent à nouveau les érythrocytes par *antiport HCO_3^-/Cl^-* **(échange anionique** [Hamburger-Shift] ; A4).

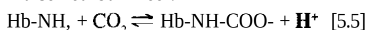
Lors de la combinaison chimique du CO_2 dans les érythrocytes circulants, des **ions H^+** sont libérés :

Formation du bicarbonate :



$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+ \quad [5.4]$$

Liaison carbaminée :



$$Hb\text{-}NH_2 + CO_2 \rightleftharpoons Hb\text{-}NH\text{-}COO^- + H^+ \quad [5.5]$$

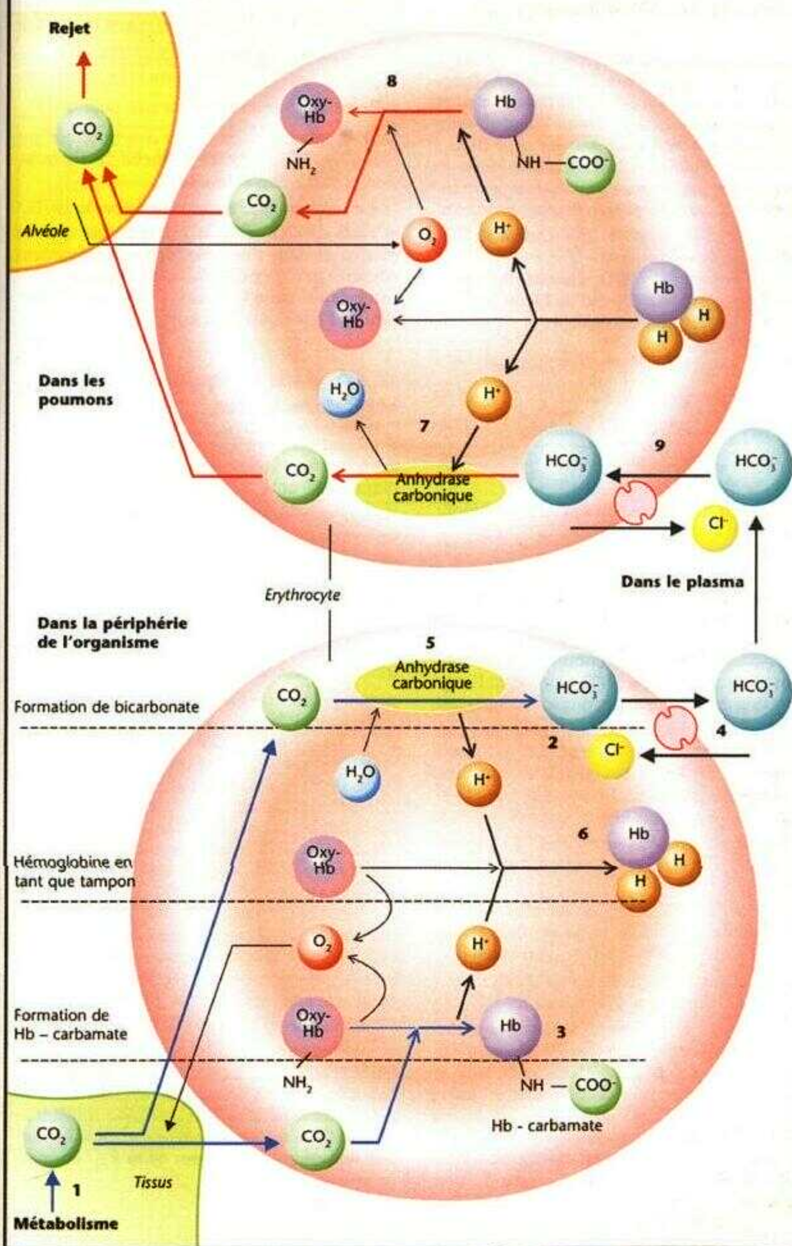
L'hémoglobine constitue le principal **tampon** pour ces ions H^+ (A6 ; v. tampons non bicarbonates, p. 140). La captation des ions H^+ issus des reactions 5.4 et 5.5 empêche un équilibre rapide de la réaction, de sorte que de grandes quantités de CO_2 peuvent être liées sous forme de HCO_3^- ou de carbamate. Dans ce processus, l'hémoglobine réduite (A, Hb) peut capter davantage d'ions H^+ que l'hémoglobine oxygénée (A, oxyHb), cette dernière étant un acide plus fort. Ceci favorise la capacité de liaison du CO_2 dans les érythrocytes périphériques *(effet Haldane)*, du fait que l'O_2 y est simultanément libéré, c'est-à-dire que l'oxy-Hb est réduite en Hb.

Dans les **capillaires pulmonaires,** toutes ces réactions se produisent à l'inverse (A, en haut, flèches rouges et noires) : du fait que la P_{CO_2} alvéolaire est plus faible que celle du sang veineux, le CO_2 diffuse dans les alvéoles, les réactions 5.4 et 5.5 se dirigent alors vers la gauche, le CO_2 est libéré à partir du HCO_3^- et du carbamate ayant fixé des ions H^+ (A7 ou 8), et l'échange HCO_3^-/Cl^- s'inverse (A9). La réoxygénation de l'Hb en oxy-Hb dans les poumons renforce ce processus par augmentation de la libération des ions H^+ *(effet Haldane).*

Répartition du CO_2 dans le sang (mmol/l *sang*, 1 mmol = 22,26 ml CO_2)

	dissous	HCO_3^-	carbamate	total
artériel :				
Plasma*	0,7	13,2	0,1	14,0
Érythrocytes**	0,5	6,5	1,1	8,1
Sang	1,2	19,7	1,2	22,1
veineux mêlé :				
Plasma*	0,8	14,3	env. 0,1	15,2
Érythrocytes**	0,6	7,2	1,4	9,2
Sang	1,4	21,5	1,5	24,4
Différence artérioveineuse en CO_2 dans le sang	0,2	1,8	0,3	2,3
(% de la différence totale)	(9%)	(78%)	(13%)	(100%)

* env. 0,55 l plasma/l de sang
** env. 0,45 l érythrocytes/l de sang


A. Transport du CO_2 dans le sang
Rejet
CO_2
Alvéole
8
Oxy-Hb
NH_2
Hb
NH — COO^-
CO_2
O_2
H^+
Oxy-Hb
Hb
H
H
Dans les poumons
H_2O
H^+
7
9
CO_2
Anhydrase carbonique
HCO_3^-
HCO_3^-
Cl^-
Dans le plasma
Erythrocyte
Dans la périphérie de l'organisme
5
Anhydrase carbonique
Formation de bicarbonate
CO_2
HCO_3^-
HCO_3^-
2
4
Cl^-
H_2O
H^+
6
Hb
H
H
Hémoglobine en tant que tampon
Oxy-Hb
O_2
H^+
Formation de Hb – carbamate
Oxy-Hb
Hb
3
NH_2
NH — COO^-
Hb - carbamate
CO_2
CO_2
1
Tissus
Métabolisme

Liaison du CO_2 dans le sang

La concentration totale du **CO,** (= **«CO_2»** combiné chimiquement + CO_2 dissous physiquement) est de 24 à 25 mmol/1 dans le sang veineux mêlé, de 22 à 23 mmol/1 dans le sang artériel. Près de 90% sont sous forme d'**HCO_3^-** (A, à droite et tabl. p. 124). La teneur totale en CO_2 dépend surtout de la *pression partielle du CO,* (**P_{CO}**). La représentation graphique de cette relation donne la courbe de dissociation du CO, dans le sang (v. ci-dessous).

La concentration en **CO, dissous physiquement** dans le plasma dépend de façon linéaire de la P_{CO2} y régnant et est égale à : \

[CO,] = α_{CO_2} **P_{CO_2}** (mmol/1 plasma)
ou (ml/1 plasma) [5.6]

α_{CO} étant le *coefficient de solubilité* (de Bunsen) du CO;,. Dans le plasma à 37 °C :

α_{CO} = 0,225 mmol. 1-'. **kPa**$^{-1}$
ou, converti en volume de CO- (ml = **mmol** • 22,26) :
ct(,Q = 5 ml • 1-' • kPa-^{1}.

La *courbe de dissociation du CO dissous physiquement* obtenue est donc une droite (A, ligne verte).

Par contre, le « CO, » combiné **chimiquement** n'est pas en relation linéaire avec l'augmentation de la P_{CO} , car le pouvoir tampon est réduit et seul un nombre limité de liaisons carbaminées avec l'Hb est possible : on obtient pour ce «CO.» une courbe de dissociation incurvée. La *courbe de dissociation pour l'ensemble du « CO_2 »* (A, lignes rouge et violette) se calcule à partir de la somme du CO_2 dissous physiquement et du CO- combiné chimiquement.

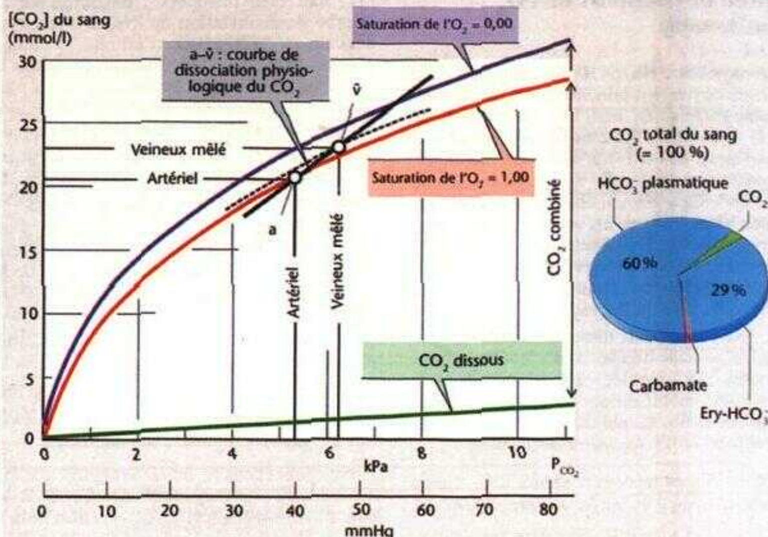
L'allure de la courbe de dissociation du **CO_2** dans le sang dépend de la **saturation en O_2** (**S_O**) de l'hémoglobine (Hb) : pour une **P_{CO}** donnée, le sang entièrement saturé en 0, peut fixer moins de CO, que le sang désoxygéné (A, courbes rouge et violette). Lorsque par ex. le sang veineux dans les poumons se charge **d'O_2,** le pouvoir tampon de l'Hb et, de ce fait, la fixation du CO, diminuent dans le même temps *(effet Haldane ;* p. 124). Le sang veineux n'est cependant jamais complètement désoxygéné, mais reste encore saturé d'une certaine fraction d'O, (suivant que l'organe concerné a plus ou moins épuisé ses réserves en 0,), aussi la S_O du sang veineux mêlé est d'env. 0,75. La courbe correspondant à cette valeur (A, ligne en pointillés) se situe entre les deux courbes correspondant à une **S_O** = 0,00 et 1,00. La P_{CO} régnant dans le sang artériel est de 5,33 kPa pour une **S_O** de 0,97 (A, point *a).* Dans le sang veineux mêlé, la P_{CO_2} est de 6,27 kPa env. pour une S_{O_2} de 0,75 env. (A, point *v).* La courbe reliant les points a et v est appelée **«courbe de dissociation physiologique du CO,».**

Le rapport entre la concentration de HCO_3^- et celle de CO, dissous est différent dans le plasma et dans l'érythrocyte (respectivement env. 20:1 et 12:1). Ceci se traduit par une différence de pH entre le plasma (7,40) et l'érythrocyte (7,2 env.) (p. 138 et ss.).

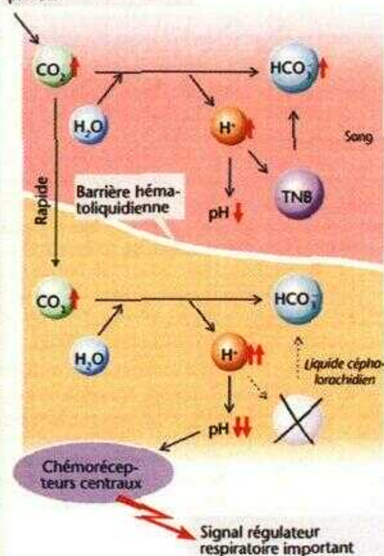
Le CO_2 dans le liquide céphalorachidien

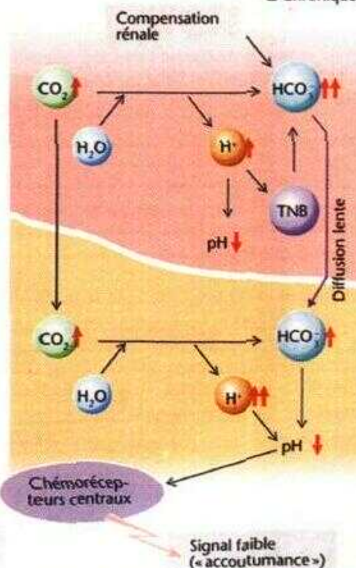
Contrairement au HCO_3^- et à H^+, le *CO.,* diffuse assez aisément à travers la barrière hématoliquidienne (**Bl** et p. 310), si bien que la P_{CO} du liquide céphalorachidien s'adapte rapidement aux **variations** brutales **de la P_{CO} sanguine.** Mais les variations (respiratoires) du pH dans l'organisme qui sont dues à 0,, ne peuvent plus dès lors être tamponnées que par les *tampons non bicarbonates* (TNB) (p. 144). Leur concentration dans le liquide céphalorachidien étant très faible, une augmentation brutale de la P_{CO} par ex. *(acidose respiratoire,* p. 144) fait chuter relativement fortement le pH à ce niveau **(Bl,** pH↓↓). Ceci est enregistré par les chémorecepteurs centraux et corrigé par une adaptation de l'activité respiratoire (p. 132). Contrairement au liquide céphalorachidien, le sang est riche en TNB (hémoglobine !), de sorte que les ions H^+ libérés dans le sang par l'augmentation du CO, sont tamponnés de manière efficace. De ce fait, la concentration réelle du HCO., dans le sang (p. 146) atteint des valeurs plus élevées que dans le liquide céphalorachidien, si bien que le HCO_3^- diffuse (relativement lentement) dans le liquide céphalorachidien (B2) ; ceci entraîne à ce niveau une remontée du pH (car [HCO_3^-]/[CO,] augmente; p. 140) et donc (via les chémorecepteurs) un affaiblissement de la « stimulation respiratoire», processus qui est renforcé par une compensation rénale (augmentation du pH par rétention du HCO_3^-, p. 144). Ainsi, il se produit finalement une sorte «d'accoutumance» aux **variations chroniques de la P_{CO_2}** normale (v. aussi p. 132).

A. Courbe de dissociation du CO_2



B. CO_2 et pH dans le liquide céphalorachidien





Liaison et transport de l'O- dans le sang

L'hémoglobine (Hb, 64500 Da) contenue dans les érythrocytes sert principalement de *protéine de transport de l'O* , mais elle transporte aussi le CO et constitue en outre un *tampon sanguin* important (p. 124 et 138 et ss.). L'Hb est formée de quatre sous-unités (98 % : 2a + 2(3 - **HbA ;** 2 % : *îa* + 2p = HbA_2), chacune contenant un groupe **hème.** L'hème est un complexe de porphyrine et de **Fe** (II). Chacun des quatre Fe (II) se combine de façon réversible à une molécule d'O : **oxygénation** (et non oxydation) de l'Hb en **oxy-Hb.** Plus la P_O est élevée, plus il y a d'O_2 fixé : **courbe de dissociation de l'O_2 du sang** (A, courbe rouge). Cette courbe a une forme en S (sigmoide), car la liaison de l'O, entraîne des modifications de configuration du tétramère d'Hb, ce qui augmente à nouveau l'affinité pour l'O_2 *(coopération positive).*

Quand elle est totalement saturée *d'Op* 1 mol d'Hb fixe 4 mol d'O_2 (ainsi, 64500 g Hb fixent 4 x 22,4 1 d'O). 1g d'Hb peut donc transporter théoriquement 1,39 ml, in vivo env. 1,35 ml d'O_2 *(nombre de Hiifner).* La concentration totale moyenne en Hb, $[Hb]_{totale}$, est d'env. 150 g/1 de sang (p. 88). À cette $[Hb]_{totale}$ correspond une concentration maximale en 0 de 9,1 mmol/1 de sang (ou une fraction max. d'O_2 de 0,203 1 *Oj* de sang) : **capacité de fixation de l'O_2**. Celle-ci est donc dépendante de $[Hb]_{totale}$ (A, courbes jaune et violette).

La concentration en O_2 du sang équivaut pratiquement à l'O_2 lié à Hb, car l'O_2 *dissous physiquement* pour une P de 13,3 kPa ne représente que 1,4% de l'O, sanguin (A, courbe orange). En effet, le coefficient de solubilité α_{CO} = 10 u,mol. (1 plasma)$^{-1}$ • kPa^{-1} est env. 22 fois plus faible que α_{CO} (p. 126)

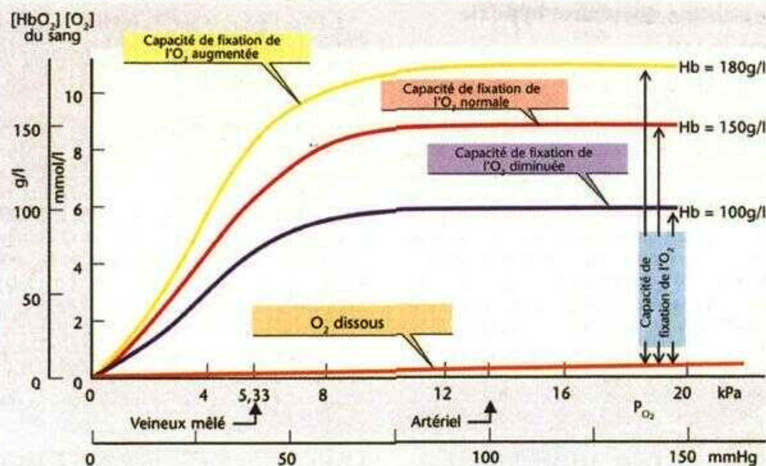
La **saturation en O_2 (S_O)** désigne la *fraction d'oxy-Hb de la $[Hb]_{totale}$* ou, ce qui revient au même, le rapport concentration d'O réelle dans le sang/capacité de fixation de l'O . Pour une **P_O** normale du *mng artériel* (Pa_O = 12,6 kPa), **S_O** atteint env. 0,97 (plateau de saturation), tandis que dans le *sang veineux mêlé* ($P\bar{v}_O$ = 5,33 kPa), So est de l'ordre de 0,73. Cette valeur veineuse varie beaucoup d'un organe à l'autre (p. 130).

Si l'on reporte (différemment de A) les valeurs de P_O en fonction de S_O (B), la courbe de dissociation de l'O_2 est indépendante de la $[Hb]_{totale}$ et les *variations d'affinitéentre l'Hb et l'O_2* sont bien marquées : **déviation de la courbe de dissociation de l'O_2** de l'Hb. Une déviation à droite (D-D : l'affinité 1) ou une déviation à gauche (D-G : l'affinité î) rendent la partie initiale de la courbe respectivement plus plate ou plus prononcée. La *D-G est provoquée* par une *baisse de la P_{CO_2}*, de la *température* et de la *concentration du 2,3-diphosphoglycérate* (2,3-DPG), ainsi que par une *augmentation du pH* (indépendante d'une J, P_{CO_2}). Le 2,3-DPG (normalement 1 mol/mol Hb) provient d'un intermédiaire de la glycolyse dans les érythrocytes, et se retrouve entre les chaînes P de la désoxy-Hb. La *D-D* est due à une *chute du pH* et à une *augmentation de la P* , de la *température* et du *2,3-DPG* (B). La **pression de demi-saturation en O_2 ($P_{0.5}$, B,** flèche en pointillés) est la P_O et correspond à une S_O de 50%. $P_{0.5}$ est une mesure pour une D-D ($P_{0.5}$ î) et une D-G (PO_{5}↓*),* sa valeur normale étant de 3,6 kPa.

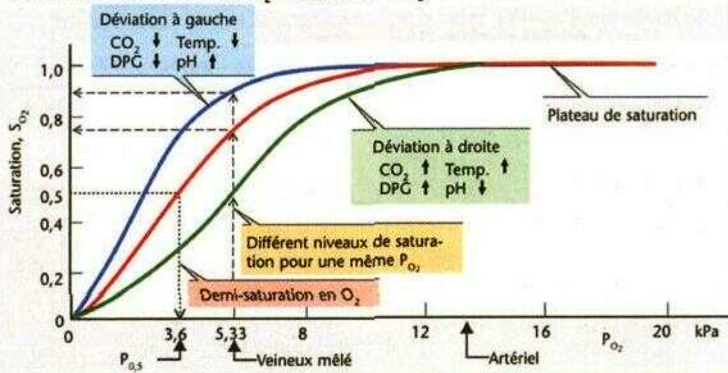
Fonctionnellement, une D-D signifie par ex. que *davantage d'O_2* peut être *prélevé* dans le sang à la *périphérie* (pH *[*, P_{CO} î) (effet **Bohr),** sans diminution de la P_O m, de ce fait, réduction de la force motrice de diffusion de l'O; (B, flèche en tirets). Dans les capillaires pulmonaires (pH î, P_{CO} 1), on retrouve une plus forte affinité pour l'O Ceci est particulièrement le cas lorsque la PA_O est faible (hypoxie d'altitude par ex.) parce qu'ici la Sa_O se situe à gauche du plateau de la S_O . La manière selon laquelle les variations de la concentration en 2,3-DPG interviennent dans la *régulation de* l'affinité pour l'O, reste encore à élucider.

La **myoglobine** *(*= réservoir transitoire de l'O, dans le muscle) est un monomère et présente, de ce fait, pour une faible P_O, une courbe de dissociation de l'O, dont la pente est plus prononcée que celle de l'HbA (C; fonction, p. 72). Il en est de même pour **l'Hb fœtale** (2a + 2γ = **HbF),** de sorte que le sang de la veine ombilicale présente une S_O de 40 à 70% maigre sa faible P_O (3 à 4 kPa). (Ceci est suffisant, car $[HbF]_{totale}$ = 180 g/1.) Le monoxyde de carbone (CO) présente une courbe de dissociation avec l'Hb dont la pente est extrêmement abrupte, c'est-à-dire que même un très faible pourcentage de CO dans l'air ambiant entraîne un déplacement de l'O_2 de l'Hb (intoxication par le CO) (C). Lorsque le Fe (II) dans l'Hb est oxydé en Fe (III) (spontanément ou par des oxydants exogènes), il se forme de la **Met-Hb** (normalement 1 % de l'Hb) qui n'est plus en mesure de fixer l'O_2 (C). Grâce à la *Met-Hb-réductase,* l'Hb-Fe (III) est à nouveau réduite en Hb-Fe (II).

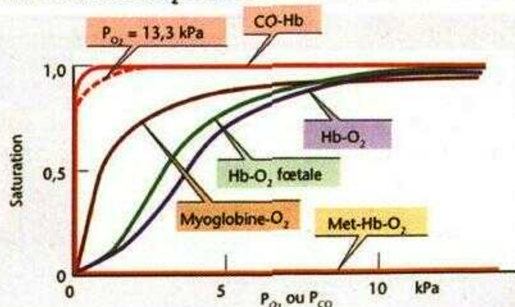
A. Courbe de dissociation de l'O_2 : capacité de fixation de l'O_2



B. Courbe de dissociation de l'O_2 : saturation en O_2



C. Courbes de dissociation de l'O_2 et du CO



Respiration tissulaire, hypoxie

L'apport **d'O_2** du sang aux tissus périphériques, de même que le rejet du CO_2 se font par **diffusion** (p. 20 et ss. et p. 106). Comme le CO_2 diffuse beaucoup plus facilement (p. 120), la diffusion d'O_2 est limitée. Elle est rendue possible par la forte densité des capillaires qui constituent une grande surface d'échange (au total, env. 1000 m^2) avec de faibles trajets de diffusion (max. env. 10 à 25 uni; A, «R»). La *force motrice* est la différence de *pression partielle d'O_2* (ΔP_O) entre le sang capillaire et les mitochondries consommatrices *d'Oy* au niveau desquelles la P_O ne doit pas diminuer d'env. 0,1 kPa en dessous du *seuil critique.* Du fait que la P_O, aussi bien le long des capillaires que dans le sens perpendiculaire, diminue avec la distance, les cellules de l'extrémité veineuse éloignées du capillaire sont les plus mal approvisionnées en 0 *(cylindre de Krogh,* **Al)** et menacées en premier par le manque d'O_2 **(hypoxie,** v. ci-dessous) (A2, «angle mortel»).

La consommation d'O_2 d'un organe, V_O (1 0 /min) se calcule d'après le principe de Fick (p. 106), à partir de la différence entre la quantité artérielle apportée ($Q \cdot [O_2]_a$) et la quantité restante au niveau veineux ($Q \cdot [O_2]_v$) en fonction du temps, où Q = perfusion de l'organe (1/min) et $[O_2]$ = concentration en O_2 (1/1 de sang):

$$V_{O_2} = Q\,([O_2]_a - [O_2]_v) \qquad [5.7]$$

L'extraction d'O_2 (**E_O**) désigne la fraction **d'O_2** utilisée, V_O, par rapport à l'offre (Q [Cy $_a$). **On** peut éliminer Q et l'on obtient :

$$E_{O_2} = ([O_2]_a - [O_2]_v)/[O_2]_a \qquad [5.8]$$

E_O est dépendant de la nature et de l'activité de l'organe : peau 0,04 (4%), rein 0,07, cerveau, foie et muscle squelettique au repos env. 0,3, myocarde 0,6 (valeurs au repos), et jusqu'à 0,9 dans le muscle en activité intense. Une **augmentation du besoin en O_2** du muscle squelettique peut donc être couverte par une augmentation de EQ de 0,3 à 0,9 (en plus de celle de Q ; p. 74), alors que cette possibilité est restreinte dans le myocarde.

Les **hypoxies tissulaires** se distinguent selon leur étiologie :

1. Une *hypoxie hypoxémique* (A2, **Bl)** apparaît lorsque le sang est insuffisamment oxygéné, par ex. lors d'un séjour en altitude (p. 136), lors d'une hypoventilation alvéolaire ou d'un trouble des échanges gazeux alvéolaires.

2. Dans *Vhypoxie anémique* (B2), la concentration en Hb du sang et, de ce fait, la capacité de fixation de l'O (p. 128) sont trop faibles, par ex. dans l'anémie hypochrome due à un manque de fer (p. 90).

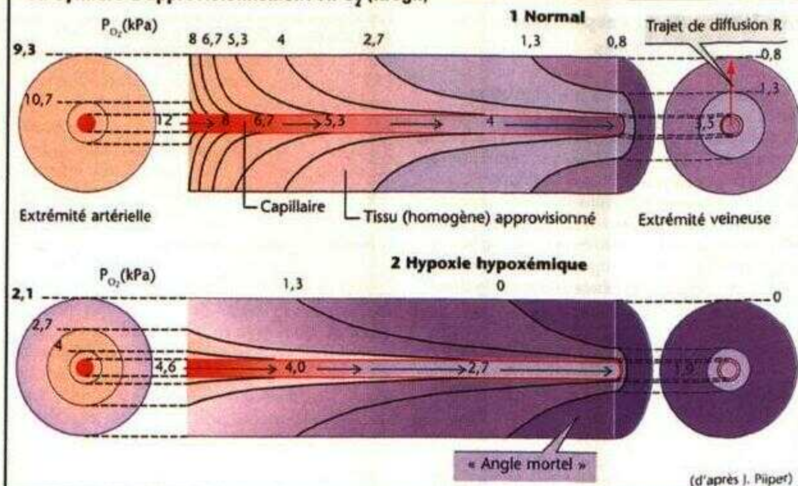
3. Une *hypoxie ischémique* (**B3**) est due à une *diminution de perfusion* (Q \), de nature systémique (par ex. une insuffisance cardiaque) ou locale (par ex. obstruction vasculaire par athérosclérose ou une embolie). Ici, à la différence de (1) et (2), la réduction de Q doit être compensée par une augmentation de E_O pour maintenir V_O à la normale (v. éq. 5.7). Ici, le *transport des substrats ou des produits du métabolisme* est également entravé, c'est-à-dire que dans ce cas, la glycolyse anaérobie (p. 72) est peu efficace car l'apport de glucose ne peut être assuré et les ions H^+ de l'acide lactique ne peuvent être évacués.

4. Une *hypoxie due à de trop long', trajets de diffusion* apparaît lors d'une expansion tissulaire sans augmentation correspondante du nombre des capillaires sanguins, de sorte que de nombreuses cellules se trouvent hors du rayon d'approvisionnement en 0- du cylindre de Krogh (A, «R»)

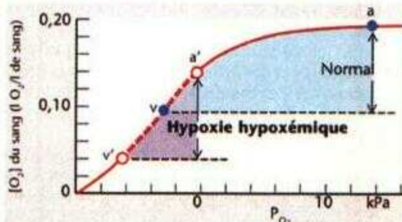
5. Dans *Y hypoxie cyîotoxique,* l'utilisation de l'O_2 dans tes mitochondries est bloquée malgré un apport d'O, suffisant. L'acide cyanhydnque (HCN) par ex bloque le métabolisme oxydatif par inhibition de la cytochrome-oxydase

La **sensibilité à l'hypoxie** varie suivant les tissus. Le *cerveau* est particulièrement sensible. Cela est d'autant plus grave qu'une cellule nerveuse qui disparaît n'est généralement plus remplacée. Lors d'une anoxie généralisée de l'organisme (par ex. arrêt cardiaque et/ou respiratoire), la durée de survie du cerveau est le facteur limitant dans le rétablissement du sujet, après la fin de l'anoxie. Après 15 s seulement d'anoxie, le sujet perd connaissance, après plus de 3 min env. les premières lésions irréversibles apparaissent.

Une **cyanose** se manifestant par une coloration violacée des lèvres, du lit de l'ongle, etc., apparaît lorsque la concentration d'Hb réduite dans le sang *artériel* dépasse 50 g/1. Lorsque la quantité d'Hb totale est normale ou modérément diminuée, une cyanose est un *signe d'hypoxie.* Quand la teneur en Hb est très basse, le manque d'O (hypoxie anémique) peut, maigre l'absence de cyanose, être une menace mortelle, alors que, d'autre part, une cyanose peut se rencontrer sans qu'il y ait une hypoxie significative.



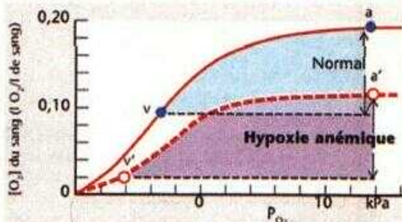
B. Hypoxie



La P_{O_2} artérielle chute de a vers a' 1

Insuffisance en O_2 (ici 0,5) inchangée

La P_{O_2} dans les organes chute de v à v'

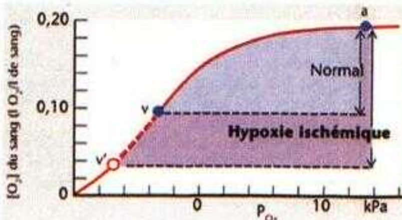


La concentration de l'Hb diminue 2

La capacité de fixation de l'O_2 chute de a vers a'

Insuffisance en O_2 inchangée

La P_{O_2} dans les organes chute de v à v'



La perfusion $\dot{Q}$ diminue 3

L'apport d'O_2 ($\dot{Q}$ $[O_2]_a$) diminue

Insuffisance en O_2 augmentée

La P_{O_2} dans les organes chute de v à v'

Régulation de la respiration, stimuli respiratoires

La respiration est soumise à une régulation centrale. Les muscles respiratoires (p. 108) sont innervés par les nerfs des racines cervicales et thoraciques (C4-8, Thl-7). Ces motoneurones sont reliés à des nerfs d'origine *bulbaire* et *cervicale* (Cl-2) qui constituent les voies des *neurones à activité inspiratoire et expiratoire,* en partie spatialement séparés mais connectés ensemble (Al, zones rouges et vertes) et qui forment en commun le **générateur du rythme** (= « centre» respiratoire) (Al). Ces groupes de neurones sont alternativement actifs et, en partie, s'inhibent mutuellement. Ils sont soumis à une activation *tonique* c'est-à-dire rythmique de la formation réticulée qui, d'autre part, reçoit des afférences modulatnces *(stimuli respiratoires)* de la périphérie et des centres supérieurs (v. ci-dessous).

Les **stimuli respiratoires** exercent, en partie par l'intermédiaire de récepteurs, des **rétroactions** (p. 4) qui assurent la régulation des pressions partielles des gaz du sang par les chémorecepteurs (v. ci-dessous), de même que celle de l'amplitude respiratoire (expansion des poumons) par les *mécanorécepteurs* (A2). Ainsi, les *tensorécepteurs pulmonaires,* à adaptation lente, situés dans les parois trachéique et bronchique, engendrent le *réflexe de Hermg-Breuer.* Chez l'homme, il semble limiter l'amplitude respiratoire lorsque la ventilation est accrue. D'autres afférences arrivent à partir des *fuseaux neuromusculaires* (p. 318) des muscles respiratoires dont ils adaptent l'activité aux résistances pulmonaire et thoracique.

Stimuli chimiques. L'ampleur de la réponse ventilatoire involontaire est, en premier lieu ajustée sur les valeurs des pressions partielles **d'**O_2 et de CO_2 ainsi que sur celle du pH du sang et du liquide céphalorachidien. La rétroaction à ce mécanisme se fait par l'intermédiaire de chémorecepteurs. Les **chémorecepteurs périphériques** de l'aorte et de l'a. carotide *(glomus aortique* et *carotidien* ; A3) mesurent surtout la PQ du sang artériel. Si celle-ci diminue, la ventilation est accrue par voie vagale et glossopharyngienne (n. X, n. IX), de sorte que la PQ reaugmente à nouveau (par ex. respiration en haute altitude ; p. 136). Une augmentation de la P_{CO} et une chute du pH sanguin ont, ici aussi, un effet activateur. La fréquence des impulsions des récepteurs augmente fortement dès que la P_{O_2} chute à moins de 13 kPa. Cette dépendance est potentialisée par une élévation simultanée de la P Pf/pH de celle de la concentration ... H+

Les chémorecepteurs centraux du bulbe rachidien réagissent à une augmentation du CO_2 (et à une chute du pH) du *liquide céphalorachidien* (A4 et p. 126). Ce stimulus renforce l'activité respiratoire, ce qui entraîne une chute de la P

et une remontée du pH dans le liquide céphalorachidien. Cette *stimulation respiratoire, principalement centrale,* est aiguë et très efficace ; ainsi, le débit ventilatoire est pratiquement décuplé lorsque la P_{CO} monte de 5 à 9 kPa *(courbe réponse du* CO_2*;* A6).

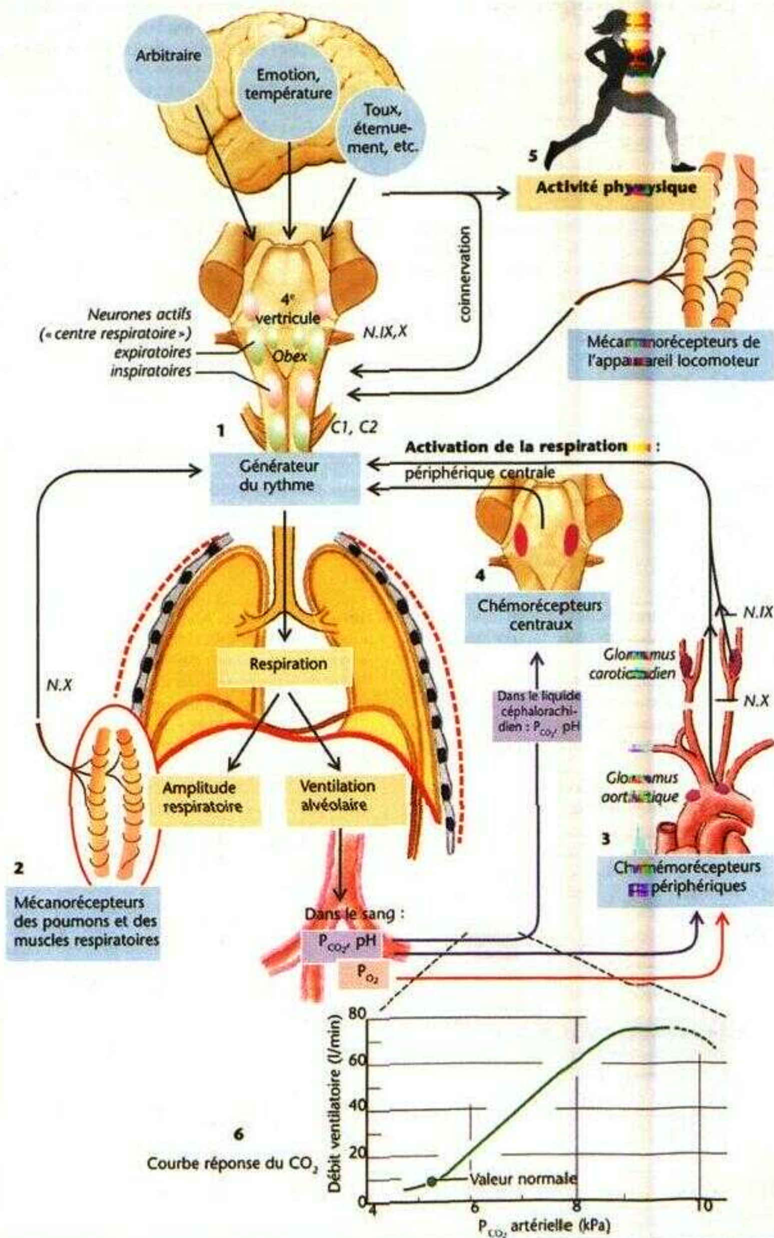
Lors d'une *élévation chronique de la* P_{CO2} le renforcement initial de l'activation centrale diminue à nouveau (p. 126). Dans ce cas, si on stimule une ventilation suffisante par respiration **d'**O_2 au niveau des chémorecepteurs périphériques, la *commande respiratoire périphérique* qui subsiste encore peut également être abolie.

L'augmentation du débit ventilatoire durant **l'exercice physique** (A5) est générée a) par une eo-innervation du générateur du rythme (efférences corticales collatérales motrices) ainsi que b) par les informations des propriorecepteurs de l'appareil locomoteur.

D'autres **stimuli respiratoires non rétroactifs** exercent des *influences modulatrices* importantes sur le rythme respiratoire de base.

Parmi ceux-ci, on compte les afférences
- des *terminaisons sensibles à l'irritation,* à adaptation rapide, situées dans la muqueuse bronchique, qui réagissent à une diminution du volume du poumon (la fréquence respiratoire augmente, réflexe de déflation ou de Head) ainsi qu'aux particules de poussières et aux gaz irritants (déclenchement du *réflexe de la toux),*
- des terminaisons des fibres C (dites *récepteurs I)* dans les parois alvéolaire et bronchique, qui sont notamment stimulées lors d'un œdème pulmonaire et provoquent, entre autres, une apnée et une chute de la pression sanguine,
- des *centres supérieurs* du SNC (cortex, système limbique, hypothalamus, pont) durant les émotions (peur, anxiété, joie), lors de réflexes tels que l'étemuement, la toux, le bâillement et la déglutition, ainsi que lors d'une action arbitraire sur la respiration par la parole, le chant, etc.,
- des *barorécepteurs* (p 214) qui, suite à une chute de **la** pression sanguine, induisent une hyperpnée,
- de la peau *(stimuli thermiques)* et du centre thermorégulateur. Une augmentation de la *température corporelle* (fièvre par ex) aussi bien qu'une baisse de celle-ci provoquent une hyperpnée.
- Certaines hormones aussi influencent la respiration ; c'est le cas de la *progestérone* qui l'active dans la 2[e] partie du cycle menstruel et durant la grossesse.

A. Régulation de la respiration et stimuli respiratoires



Respiration en plongée

La plongée est cause de problèmes respiratoires pour deux raisons : d'une part, l'accès normal à l'air est supprimé, d'autre part, sous l'eau, l'organisme est soumis à une pression environnante très élevée, du fait que la pression de la colonne d'eau (98 kPa = 735 mmHg = 1 at tous les 10 m de profondeur d'eau) s'ajoute à la pression barométrique à la surface de l'eau.

Lors de la plongée juste sous la surface de l'eau, les voies respiratoires peuvent être reliées à l'extérieur par un **tuba** qui permet de respirer l'air ambiant (A). Cependant, la respiration est rendue plus difficile, car a) *Vespace mort* (p. 114 et 120) *augmente* et, b) la *pression* exercée par *Veau* sur le thorax augmente les forces nécessaires à l'inspiration.

La profondeur de plongée avec un tuba est limitée, car 1) l'allongement du tuba augmente soit l'espace mort, soit la résistance dans le tuba si on en réduit le diamètre et, 2) la pression de l'eau devient trop élevée : la pression inspiratoire maximale que peuvent produire les muscles est d'env. ! 1 kPa (112 cmH_2O) (p. 116, inspiration maximale), si bien qu'à partir de 112 cm de profondeur l'inspiration est impossible (anoxie hypoxémie ; A).

L'utilisation d'appareils de **plongée** rend encore la respiration possible pour la plongée à de grandes profondeurs (Jusqu'à 70 m env.). Ces appareils règlent automatiquement la pression de l'air inspiré (contenu dans des bouteilles sous pression) à la pression de l'eau, de sorte que le plongeur respire normalement, sans effort.

Cependant l'élévation importante de la pression augmente également la pression partielle d'azote (P_N ; **B)**, de sorte que la quantité d'azote dissoute dans le sang est plus grande qu'à la surface de l'eau (env. 7 fois, à moins 60 m). Lors de la remontée vers la surface, la pression diminue à nouveau et le N, supplémentaire ne reste pas en solution. Si la remontée est lente, par paliers, le N_2 formé rediffuse pour être expiré. Si la remontée est trop rapide, le N, forme des *bulles de gaz dans les tissus* (douleurs !) et *dans le sang*, qui peuvent obstruer les petits vaisseaux sanguins créant une *embolie gazeuse* (*maladie des plongeurs ou des caiswns* ; B). A des profondeurs de plongée > 40-60 m, peut apparaître l'ivresse des profondeurs (« narcose»? par le N,) et, à plus de 75 m, une *intoxication par l'O_2* (p. 136).

Lorsque l'on plonge sans aucun appareil **en retenant** sa respiration, la pression partielle du CO_2 (P_{CO}) augmente dans le sang, car le CO_2 produit dans l'organisme n'est pas rejeté. À partir d'une certaine P , la stimulation des chémorécepteurs (p. 132) donne la sensation de dyspnée correspondant au signal de «remontée ! ».

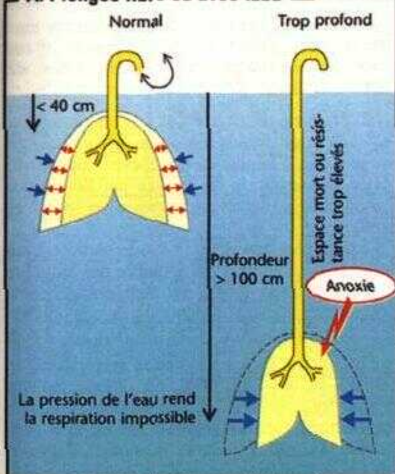
Pour retarder ce moment, on peut, **avant** la plongée, diminuer la *Pçç,* dans le sang *(hyperventilation).* Ainsi, des plongeurs entraînés peuvent demeurer plus d'une minute sous l'eau. L'évolution des pressions partielles dans l'alvéole ainsi que l'importance et la direction des échanges gazeux alvéolaires pour ce type de plongée (10 m de profondeur pendant 40 s) sont indiquées en C : l'hyperventilation initiale abaisse la P (C, ligne verte en trait plein) et augmente quelque peu la P_O (C, ligne rouge) dans l'alvéole (et dans le sang). La plongée à 10 m de profondeur double la pression sur le thorax et donc sur les alvéoles, ce qui provoque une forte augmentation des pressions partielles (P_{CO}, P_O, P_N) des gaz. De ce fait, les alvéoles libèrent davantage d'O dans le sang et le CO_2 circule dès lors dans le même sens (C, en bas). Lorsque la P_{CO} dans le sang a suffisamment augmenté, le signal de «remontée ! » se produit (v. ci-dessus). Au cours de la remontée, la P_O dans le sang et l'alvéole diminue rapidement (consommation d'O + décompression) et l'échange d'O alvéolaire cesse. Au niveau de la surface de l'eau, la P_O atteint une valeur encore tolérable. Par contre, si l'on procède à une hyperventilation excessive avant la plongée, le signal de «remontée ! » arrive trop tard et la P_O tombe à zéro avant que la surface de l'eau ne soit atteinte (perte de connaissance, mort par noyade ; **C,** lignes en pointillés).

Barotraumatisme. Au cours de la plongée, certaines cavités remplies de gaz (poumons, oreille moyenne, etc.) sont réduites de volume sous l'effet de l'augmentation de la pression (jusqu'à 1/2 à 10 m de profondeur et 1/4 à 30 m).

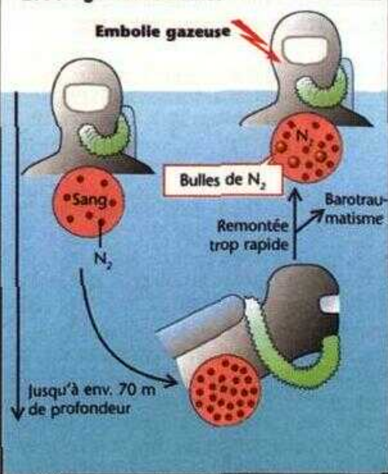
Lorsqu'on utilise des appareils de plongée, le volume d'air manquant dans les poumons est automatiquement remplacé. Mais la communication entre l'oreille moyenne et le pharynx par l'intermédiaire de la trompe d'Eustache n'est ouverte qu'occasionnellement (lors de la déglutition) ou pas du tout (lors d'un rhume). Si la compensation volumique fait défaut à ce niveau lors de la plongée, l'augmentation de la pression de l'eau dans le conduit auditif externe provoque un bombement du tympan vers l'intérieur (douleur) et peut même occasionner sa rupture. L'eau pénètre et irrite l'organe d'équilibration d'un côté, ce qui conduit à des nausées, des vertiges et une perte du sens de l'orientation. Pour prévenir cela, on doit de temps à autre comprimer l'air hors des poumons vers l'oreille moyenne (se boucher le ne/ et comprimer).

Lors de la remontée, les cavités remplies de gaz augmentent à nouveau de volume. Si la remontée se fait trop rapidement (>18 m/min), donc sans aucun rejet d'air à étapes régulières, il se produit notamment des fissures dans les poumons avec pneumothorax (p. 110), des hémorragies et des **embolies** gazeuses **souvent** mortelles.

A. Plongée libre ou avec tuba



B. Plongée avec bouteilles



C. Plongée en profondeur en apnée

Profondeur de plongée (m)
0
10
(10 m de profondeur : 98 kPa de pression)
0
20
40
Temps de plongée (s)

Pressions partielles alvéolaires

Hyper-ventilation
Signal de « remontée »
Trop tard
Anoxie

P_{O_2} (kPa): 13,3 — 15 — 19,3 — 4,2 — 0,0
P_{CO_2} (kPa): 5,2 — 3,5 — 6,6 — 6,6
P_{N_2} (kPa): 76,5 — 76,5 — 148 — 76,5

Échanges gazeux alvéolaires

Poumon
Sang
Pression de l'eau
O_2
CO_2
N_2

(d'après Hong et coll.)

Respiration en haute altitude

Au niveau de la mer, la pression barométrique (P_{bar}) est en moyenne de 101,3 kPa (760 mmHg). À partir du pourcentage d'O_2 dans l'air (FI_{O} = 0,209), on peut calculer la pression partielle de l'O_2 dans l'air inspiré (PI_{O}), soit 21,33 kPa environ (p. 106). Au fur et à mesure que l'altitude s'élève au-dessus du niveau de la mer, la P_{bar}, et donc la PI_{O} (A, colonne 1), diminuent de même que la pression partielle de l'O_2 dans les alvéoles (PA_{O}) qui, au niveau de la mer, est de 13,3 kPa env.[2] (A, colonne 2). Si la PA_{O}, qui détermine l'apport d'O_2, descend sous le seuil de 4,7 kPa env. (35 mmHg), des troubles de la fonction cérébrale apparaissent par suite d'hypoxie (p. 130). Lors d'une respiration normale, ce seuil serait atteint à une altitude de 4000 m env. (A, courbe en pointillé dans la colonne 2). Mais la diminution de la PQ provoque, grâce aux chémorécepteurs (p. 132) une augmentation du débit ventilatoire V_T **(respiration par manque d'O_2)** (A, colonne 4). De ce fait, davantage de CO_2 est rejeté, de sorte que la PA_{CO} et, par suite aussi, la Pa_{CO2} diminuent (v. ci-dessous). Comme on peut le voir à partir de *l'équation des gaz alvéolaires,*

$$PA_{O_2} = PI_{O_2} - \frac{PA_{CO_2}}{QR} \quad [5.9]$$

(QR = quotient respiratoire, p. 120 et 228), cette chute de PA_{CO} amène une élévation de la PA_{O}. Ainsi, la PA_{O} critique n'est atteinte qu'autour de 7000 m *(gain d'altitude ;* A).

L'accélération maximale de la respiration en cas de manque d'O_2 (env. 3 fois la respiration de repos) est relativement faible, lorsqu'on la compare à celle (multipliée par 10) qui intervient lors d'un effort physique important en altitude normale (p. 74, C3). Ceci est dû au fait que **l'hyperventilation** entraîne une chute de la P_{CO} artérielle (Pa_{CO}) dans le sang ; il en resuite une **alcalose respiratoire** (p. 144). Cela se traduit cependant par une diminution de la stimulation respiratoire par les chémorécepteurs centraux (p. 132), effet qui s'oppose à la stimulation par les récepteurs à l'O_2. L'alcalose respiratoire est néanmoins compensée au bout d'un certain temps par une augmentation de l'élimination du HCO_3^- (p. 144). De ce fait, le pH sanguin se rapproche à nouveau de la normale, et la stimulation respiratoire peut alors être mise en évidence par le déficit d'O_2. L'excitation des chémorécepteurs à l'O_2 en altitude provoque aussi une augmentation de la fréquence cardiaque; un apport d'O, suffisant dans les tissus est également assuré par *l'augmentation du débit cardiaque.*

L'érythropoïèse (p. 88 et ss.) est également *stimulée* par l'altitude : lors d'un séjour prolongé **en** altitude, l'hématocrite s'élève. Cependant, cette augmentation est limitée par l'élévation simultanée de la viscosité sanguine (p. 92 et 188).

La **respiration d'O_2** (à l'aide de bouteilles sous pression) permet d'atteindre des altitudes > à env. 7000 m. La PI_{O} est alors pratiquement égale à la pression barométrique (A, colonne 3). Par ce moyen, la PA_{O} critique est atteinte à partir de 12 km sans accélération respiratoire et seulement à 14 km si V_T est augmenté. Les avions long courrier modernes volent de ce fait légèrement sous ce plafond, de façon à permettre la survie à l'aide de masques à oxygène en cas de dépressurisation de la carlingue.

Pour les séjours à des altitudes > à 14 km, avec apport d'O , des combinaisons ou des cabines pressurisées sont indispensables (vols dans l'espace). Au-dessus d'env. 20 km sans ces équipements, le point d'ébullition des liquides corporels serait atteint (A) car, à cette altitude, la pression barométrique devient inférieure à la pression de la vapeur d'eau à 37 °C.

Intoxication par l'O_2

Si la pression partielle de l'O_2 dans l'air inspire (PI_{O}*) est* supérieure à la normale (> 22 kPa ou 165 mmHg), que ce soit en raison d'une augmentation de la fraction d'O_2 *(oxygénothérapie)* ou une élévation de la pression totale pour une teneur en 0 normale *(plongée,* p. 134), il se produit une *hyperoxie.* La *toxicité de l'O_2* dépend de la PI_{O} (seuil critique : > 40 kPa env. ou 300 mmHg) et de la durée de l'hyperoxie. Des lésions pulmonaires apparaissent (diminution de surfactant, p. 118) lorsque la PI_{O} s'élève à 70 kPa env. (0,7 at) pendant plusieurs jours ou à 200 kPa env. (2 at) pendant 3 à 6 heures. Les premiers symptômes en sont la toux et des douleurs lors de la respiration. Si la PI_{O} > 220 kPa (2,2 at), ce qui correspond à env. 100 m de profondeur de plongée avec alimentation en air comprimé, des *crampes* apparaissent, suivies d'une *perte de connaissance.*

Les prématurés *perdent la vue* s'ils sont longtemps exposés à une PI_{O2} » 40 kPa (par ex. couveuse), car dans ces conditions, le corps vitré se trouble.

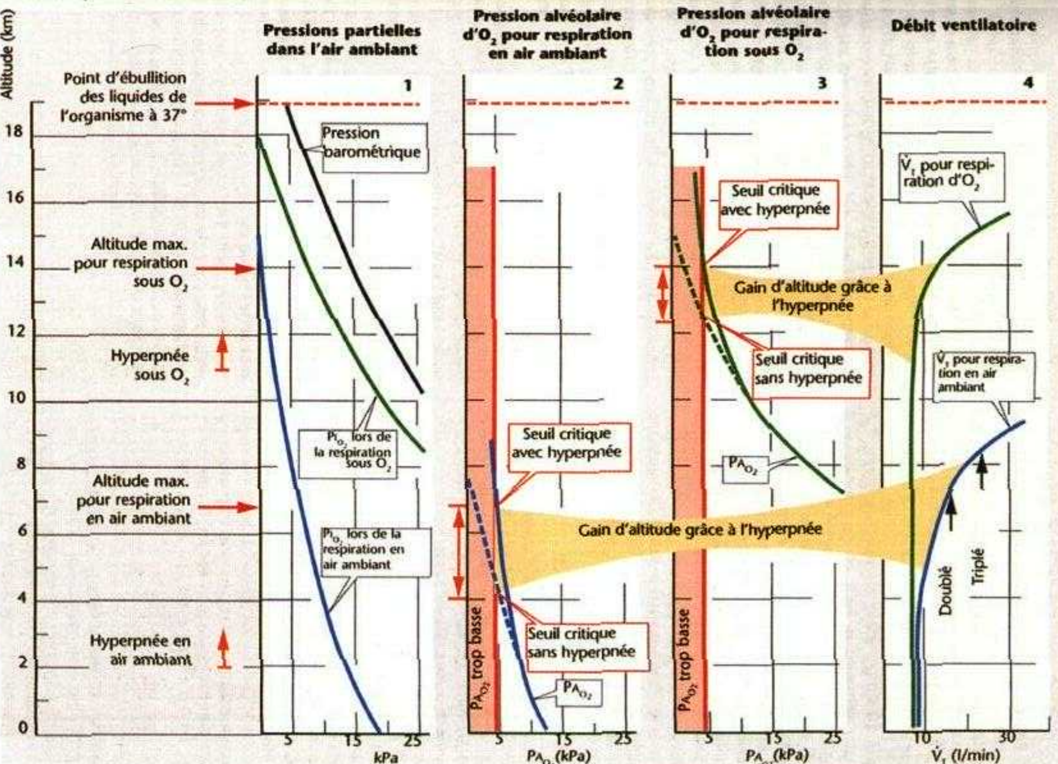


Tableau 5.16 **Respiration en haute altitude**

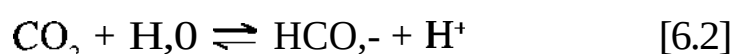
pH, tampon, équilibre acido-basique

La **valeur du pH** représente une mesure réelle de la concentration en ions H^+ (= activité des ions $H^+ = f_H \cdot [H^+]$; p. 378) et s'exprime par :

$$pH = -\log (f_H \cdot [H^+]) \quad [6.1]$$

Le **pH du** sang s'élève en moyenne à env. 7,4 (valeurs normales, p. 142), ce qui correspond à une activité H^+ d'env. 40 nmol/1. La constance du pH est particulièrement importante dans l'organisme. Lorsque le pH s'écarte beaucoup de la normale, des *troubles du métabolisme,* de la *perméabilité membranaire,* de la *répartition des électrolytes,* etc. apparaissent. Des pH sanguins inférieurs à 7,0 et supérieurs à 7,8 sont incompatibles avec la vie.

Plusieurs **tampons pH** assurent la constance **du** pH dans l'organisme (p. 379). Un tampon essentiel du sang et d'autres liquides **de** l'organisme est le système



$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+ \quad [6.2]$$

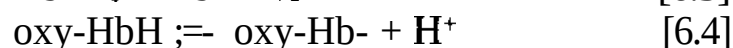
Pour un pH donné dans une solution, le *rapport* des concentrations des «bases» tampon (ici : $[HCO_3^-]$) et des «acides» tampons (ici : $[CO_2]$) est déterminé par la valeur du pK *(équation d'Henderson-Hasselbalch,* A).

Le système **tampon CO_2/HCO_3^-** revêt une grande **importance** dans le sang : non seulement il peut tamponner les ions H^+, mais aussi les concentrations des deux constituants du tampon peuvent varier sensiblement, indépendamment l'une de l'autre : la $[CO_2]$ par la *respiration,* la $[HCO_3^-]$ par *le foie* et *les reins* (A ; p. 174). De ce fait, on parle de *système tampon ouvert* (p. 140).

Parmi les autres tampons du sang (= *tampons non bicarbonates),* le plus important est **l'hémoglobine** contenue dans les érythrocytes (320 g Hb/1 d'érythrocytes ; MCHC, p. 890) :



$$HbH \rightleftharpoons Hb^- + H^+ \quad [6.3]$$



$$oxy\text{-}HbH \rightleftharpoons oxy\text{-}Hb^- + H^+ \quad [6.4]$$

L'oxy-Hb^- relativement acide capte moins d'ions H^+ que l'Hb^- réduite (p. 124). De ce fait, si de l'Hb est oxygénée en oxy-Hb dans les poumons, des ions H^+ sont libérés. C'est pourquoi, la reaction [6.2] se déplace vers la gauche, ce qui libère du CO_2 de la liaison chimique, et provoque ainsi son rejet par la respiration.

Les protéines plasmatiques ainsi que les phosphates inorganiques ($H_2PO_4^- \rightleftharpoons H^+ + HPO_4^{2-}$) et organiques (dans l'érythrocyte) constituent d'autres tampons non bicarbonates. Les tampons organiques et inorganiques intracellulaires des différents tissus peuvent aussi servir de tampon.

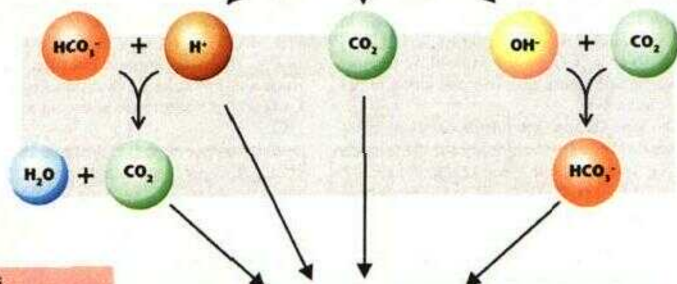
Le pouvoir tampon d'une solution est déterminé par la **capacité tampon** (mol $\cdot$ l^{-1} $\cdot$ $[\Delta pH]^{-1}$). C'est la quantité d'ions H^+ ou OH^- qui peuvent être ajoutés par unité de volume pour un changement de pH d'une unité, c'est-à-dire que la valeur tampon est donnée par la pente de la courbe de titrage de ce tampon (p. 380, B). La capacité tampon dépend a) de la concentration du tampon et b) du pH. Plus ce dernier est éloigné du pK du tampon, plus la capacité tampon est faible (p. 380). La capacité tampon du sang est d'env. 75 mmol $\cdot$ l^{-1} $\cdot$ $(\Delta pH)^{-1}$ pour un pH de 7,4 et une P_{CO_2} constante. Étant donné que la capacité tampon du sang dépend de la P_{CO_2}, on utilise comme mesure clinique de son pouvoir tampon la **concentration des bases tampon** dans le sang qui, normalement, est d'env. 48 meq/1 (p. 142 et 146). Elle est la somme des concentrations de toutes les formes de tampons qui peuvent capter des ions H^+, c'est-à-dire HCO_3^-, Hb^-, oxy-Hb^-, diphosphoglycérate, anions des protéines plasmatiques, HPO_4^{2-}, etc.

Le **pH du sang** peut être **modifié par les facteurs** suivants (A et p. 142 et s.) :

- des ions H^+ peuvent être *directement apportés* soit par les aliments (vinaigre par ex.) ou par le métabolisme, ou bien être *éliminés* du sang (par le rein par ex., p. 174 et ss.);
- des ions OH^- sont *apportés* avec les sels (basiques) des acides faibles lors d'une alimentation essentiellement végétale ;
- la concentration en CO_2 peut changer par ex. à la suite de modifications de la *production de CO_2* lors du métabolisme ou du *rejet du CO_2 par les poumons.* Si $[CO_2]$ diminue, le pH augmente et inversement (A : $[CO_2]$ est le dénominateur de l'équation !) ;
- le HCO_3^- peut être directement *éliminé* du sang (excrétion de HCO_3^- par les reins ou lors de diarrhées; p. 176 et 142), l'augmentation ou la diminution de la $[HCO_3^-]$ provoquant respectivement une augmentation ou une chute du pH (A : $[HCO_3^-]$ est le numérateur de l'équation).

A. Facteurs modifiant le pH sanguin

Apport alimentaire
et
métabolisme

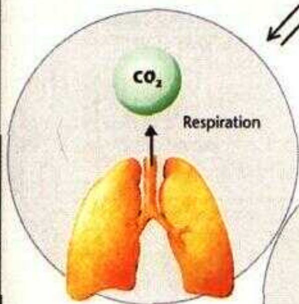


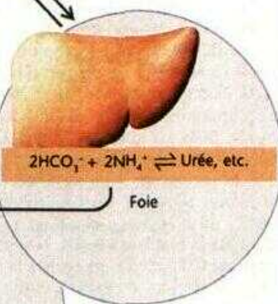
Tampons
non bicarbonates

Hémoglobine,
protéines
plasmatiques,
phosphate, etc.

Equation d'Henderson-Hasselbalch

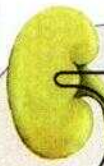
$$-\log [H^+] = pH = pK_a + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$$



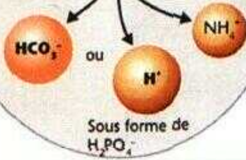




Foie



Rein



1 Le tampon bicarbonate-dioxyde de carbone

Dans toute solution tampon la valeur du pH est étroitement liée au *rapport* des concentrations du couple tampon par l'intermédiaire de la valeur du pK_a (p. 378). Dans une solution de bicarbonate, le rapport entre la concentration en bicarbonate **[HCO_3^-]** et la concentration en dioxyde de carbone **[CO_2]** détermine le **pH** (Al, équation d'Henderson-Hasselbalch). Si par ex. [HCO,-] = 24 mmoVl et [CO_2] = 1,2 mmol/1, le rapport [HCO_3^-]/[CO_2] = 20. Si l'on introduit log 20 (= 1,3) et pK_a (=6,1) dans l'équation, on obtient un pH de 7,4 (A2). Si par ex. la [HCO_3^-] tombe à 10 et la [CO_2] à 0,5 mmol/1, le rapport entre les deux valeurs ne varie pas, donc le pH reste inchangé.

Si des ions **H^+** sont **introduits** dans une solution tamponnée, ils se lient à la base du tampon (ici HCO_3^-) ce qui donne l'acide tampon : HCO_3^- + H^+ -« CO_2 + *Hft*. Dans un système **fermé** (où le CO_2 ne peut pas s'échapper; A3) la quantité d'acide tampon (CO_2) qui se forme est exactement la même que la quantité de base tampon (HCO_3^-) qui est consommée ; l'inverse est également valable lorsqu'on ajoute des ions OH^-. Les valeurs initiales qui ont été indiquées, à savoir 24/1,2 mmol/1 pour [HCO_3^-]/[CO_2] (A2), varient lorsqu'on ajoute par ex. 2 mmol/1 d'ions H^+ et deviennent 22/3,2, le pH tombant à 6,93 (A3). Ceci signifie que la capacité tampon de HCO_3^-/CO_2 est très faible dans un système fermé, puisque la valeur du pK =6,1 est très éloignée du pH fixé (7,4) (p. 138'et p. 380).

Mais si le CO_2 qui se forme en plus est *enlevé de la solution* (système **ouvert ;** A4), seule la [HCO,-] varie lorsqu'on **ajoute des ions H^+** (2 mmol/1). Le rapport [HCO,-]/[CO;,] (= 22/1,2) et donc aussi le pH (7,36) diminuent beaucoup moins dans ce cas que lors du tamponnage dans un système fermé. Le pouvoir tampon du bicarbonate dans l'organisme provoque la formation d'un système ouvert, car la *pression partielle du CO_2* (P_{CO_2}) et donc la [CO_2] du plasma (= a • P_{CO_2} ; p. 126) sont réglées par la **respiration** (B). Normalement, la quantité de CO_2 rejetée est égale à la quantité de CO_2 produite lors du métabolisme (15000 à 20000 mmol/j). Il règne dans les alvéoles une P_{CO_2} constante (p. 120 et s.) qui modifie la P_{CO_2} plasmatique à chaque passage pulmonaire, autrement dit, la Pa_{CO_2} dans le sang artériel reste également constante' Un apport périphérique d'ions H^+ provoque une augmentation de la P_{CO_2} dans le sang veineux (H^+ + HCO,- -> CO_2 + H_2O) **(Bl).** Le CO, supplémentaire est rejeté très rapidement par le poumon, de sorte que la P_{CO_2} artérielle ne varie pratiquement pas malgré l'addition d'ions H^+ (système ouvert).

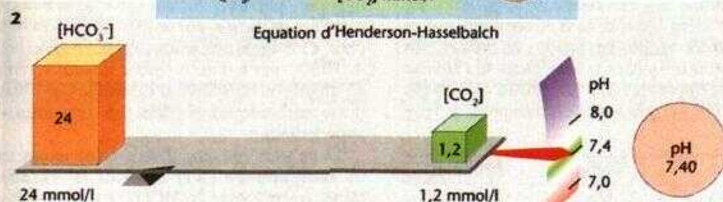
Le calcul ci-après montre qu'une telle augmentation du rejet de CO_2 n'est quantitativement pas très, importante : par ex si la production d'ions H^+ dans l'organisme est doublée en l'espace d'une journée (normalement 60 mmol/j), il se forme (sans tenir compte du tampon non bicarbonate) 60 mmol de CO_2 supplémentaires par jour, ce qui représente env. 0,3% seulement du rejet normal de CO_2 par jour.

Dans son principe, **l'apport d'OH^-** périphérique agit de façon analogue. Étant donné que OH- + CO_2 – HCO,-, la [HCO_3^-] augmente et la P_{CO_2} du sang veineux est plus faible que la normale. Par suite de la diminution du rejet de CO_2, la P_{CO_2} artérielle n'est en rien modifiée (B2).

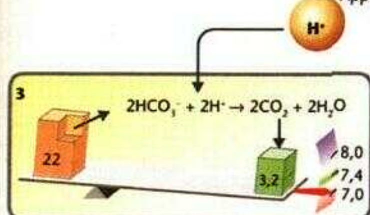
Pour un pH de 7,4, le système tampon ouvert HCO_3^-/CO_2 (P_{CO_2} constante de 5,33 kPa) intervient pour les 2/3 env. dans le pouvoir tampon du sang (p. 138). Le reste est pris en compte par les tampons non bicarbonates (principalement intracellulaires).

Les **tampons non bicarbonates** (TNB) sont les tampons dans un **système fermé;** autrement dit, leur concentration totale [base TNB] + [acide TNB] reste constante, même après un tamponnage. La capacité tampon du sang est toutefois notablement modifiée lorsque la concentration en hémoglobine change, étant donné que *l'hémoglobine* est le TNB le plus important (p. 138 et 146). Les TNB interviennent avec le système HCO_3^-/CO_2 dans les troubles du métabolisme acido-basique (p. 142), mais ils deviennent les *seuls* tampons efficaces lors des troubles d'origine respiratoire (p. 144).

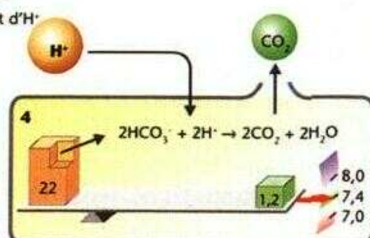
Pouvoir tampon du bicarbonate dans un système fermé et dans un système ouvert



Apport d'H+

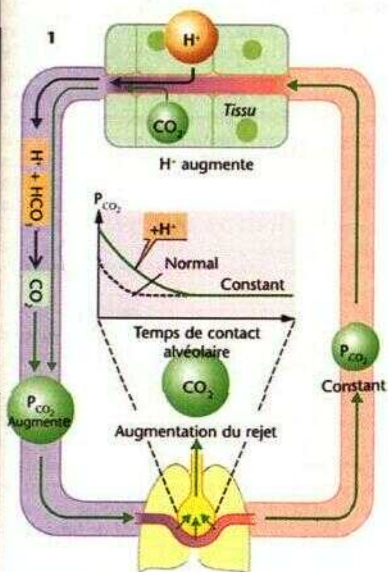


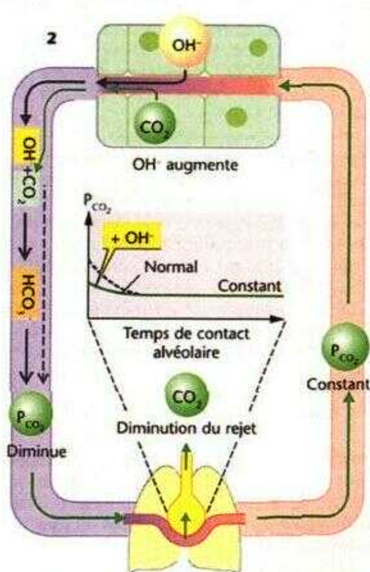
Système fermé : pH 6,93



Système ouvert : pH 7,36

B. Pouvoir tampon du bicarbonate dans le sang (système ouvert)





Acidows «t alcaloses

La régulation de l'équilibre acido-basique a pour premier but de maintenir le pH du sang constant (donc aussi celui de l'organisme). Les **paramètres acido-basiques normaux du plasma** (mesurés dans le sang capillaire artérialisé) sont reportés, dans le tableau ci-dessous (P_{CO_2} et $[HCO_3^-]$ dans les érythrocytes, v. tabl. p.124):

	Femmes	Hommes
$[H^+]$ (mmol/l)	39,8 ± 1,4	40,7 ± 1,4
pH	7,40 ± 0,015	7,39 ± 0,015
P_{CO_2} (kPa)	5,07 ± 0,3	5,47 ± 0,3
$[HCO_3^-]$ (mmol/l)	24 ± 2,5	24 ± 2,5

L'équilibre acido-basique est assure lorsque les **bilans** ci-après sont équilibrés dans l'organisme :

1. (Apport ou production d'ions H^+) - (apport ou production de HCO_3^-) = (élimination d'ions H^+) - (élimination de HCO_3^-) » 60 mmol/J (selon l'alimentation),

2. (Production de CO) = (élimination de CO_2) ≈ 15000 à 20000 mmol/j.

Dans le bilan 1, la production d'ions H^+ (HC1, H_2SO_4, acide lactique, H_3PO_4, etc.) et l'élimination adéquate des ions H^+ par les reins (p. 174 et ss.) jouent les rôles principaux. Cependant, une alimentation végétale par ex., peut entraîner un apport important de HCO_3^- (métabolisme : OH^- + CO_2 -< HCO_3^-; p. 138). Pour que l'équilibre soit rétabli, le HCO_3^- est éliminé dans l'urine (pour cette raison, l'urine d'un végétarien est alcaline).

ïioubles. Si le pH sanguin s'élève au-dessus de la limite supérieure de la normale (voir tabl.), on parle *d'alcalose,* s'il chute au-dessous de la limite inférieure on parle *d'acidose.* Si l'origine du trouble est une modification primaire de la P_{CO} du sang, il s'agit d'un *trouble respiratoire* (p. 144), alors qu'un changement primaire de la $[HCO_3^-]$ entraîne un *trouble métabolique* (= *non respiratoire).* Ces perturbations peuvent être *compensées* partiellement ou (presque) totalement.

Troubles métaboliques (non respiratoires)

Acidose métabolique. Elle peut avoir les causes suivantes : 1. une insuffisance rénale ou un défaut de sécrétion tubulaire d'ions H^+ localisé, d'où une incapacité à éliminer les ions H^+ produits *(acidose rénale) ;* 2. une hyperkaliémie (p. 180) ; 3. une production accrue de p-hydroxybutirate et d'acétate *(diabète sucré, jeûne) ;* 4. une dégradation anaérobie accrue du glucose en acide lactique (-• lactate⁻ + *W)* lors d'une activité physique intense (p. 74) ou d'une hypoxie, par ex.; 5. une production accrue d'HCl et de H_2SO_4 par le métabolisme, consécutif à un apport protéique élevé ; 6. une perte de HCO_3^- par le rein *(acidose tubulaire rénale proximale* ou utilisation d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique) ou dans les diarrhées; 7. kyperkaliémie.

Dans tous ces cas, il se produit avant tout un **tamponnage** (Al) des ions H^+ excédentaires (toute perte de HCO_3^- par les reins ou l'intestin correspond aussi à une augmentation des ions H^+). Le HCO_3^- et les bases tampon non bicarbonates (TNB^-) participent respectivement dans un rapport de 2/3 pour 1/3 à ce tamponnage, le CO_2 formé à partir du HCO_3^- quittant l'organisme par les poumons (système ouvert; p. 140). La *concentration standard en bicarbonate* $[HCO_3^-]_{st}$, la *concentration réelle en bicarbonate* $[HCO_3^-]_{réelle}$, tout comme la *concentration en bases tampon* $[BT^-]$ *diminuent* (excès de base négatif; p. 146).

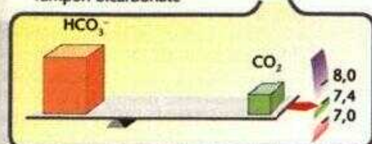
La deuxième étape est la **compensation respiratoire** (A2) de l'acidose non respiratoire : l'abaissement du pH conduit (par l'intermédiaire des chémorécepteurs centraux) à une augmentation du débit ventilatoire et celle-ci entraîne à son tour un abaissement de la P_{CO_2} alvéolaire et artérielle *(hyperventilation;* A2a). Ainsi, non seulement le rapport $[HCO_3^-]/[CO_2]$ se rapproche à nouveau de la normale (20:1), mais le TNB-H aussi est retransformé en TNB^- (en raison de l'augmentation du pH) (A2b). Ce processus entraîne également une consommation de HCO_3^- qui doit être nécessairement compensée par un rejet supplémentaire de CO_2 par le poumon (A2c). Si la cause de l'acidose persiste, la compensation respiratoire devient insuffisante. Une *augmentation de l'élimination des ions H^+ par les reins* devient alors nécessaire (p. 174 et ss.).

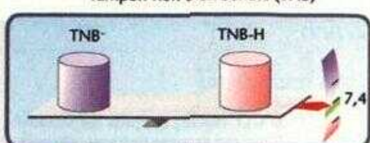
Alcalose métabolique. Elle est provoquée notamment par : 1. une *entrée de bases* (par ex. perfusion de HCO_3^-) ; 2. l'augmentation de la dégradation des anions organiques (par ex. le lactate⁻, l'α-cétoglutarate^{2-}) ; 3. *me perte d'ions H^+* à la suite de vomissements (p. 238) ou par hypokaliémie et, 4. un déficit volumique. Le **tamponnage** de ce trouble évolue suivant le même schéma que lors de l'acidose métabolique ($[HCO_3^-]_{st}$ augmente, excès de base positif). Une **compensation** respiratoire par *hypmentilation* est toutefois limitée en raison du manque simultané d'O_2. *Si* l'alcalose n'est

A. Acidose métabolique

Tampon bicarbonate

Tampon non bicarbonate (TNB)





Normal : pH 7,4

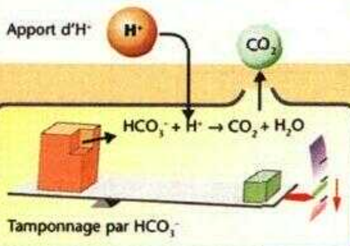
Apport d'H^+

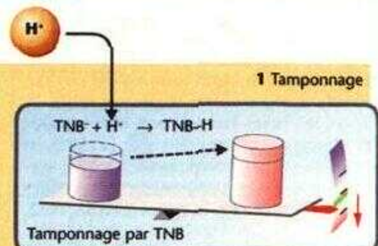
H^+

CO_2

H^+

1 Tamponnage





Acidose métabolique : pH ↓

Excitation des chémorecepteurs

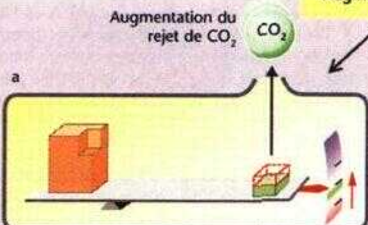
Augmentation du débit respiratoire

Augmentation du rejet de CO_2

CO_2

2 Compensation respiratoire

a



Augmentation de pH

b

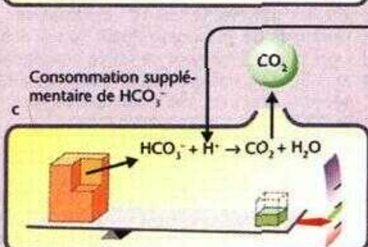
H^+

Régénération des TNB

CO_2

Consommation supplémentaire de HCO_3^-

c



Compensation respiratoire de l'acidose : pH ↑

mais : $[HCO_3^-]_{réelle}$ et P_{CO_2} diminuent

↓

Augmentation de l'élimination des ions H^+ et NH_4^+

Apport de HCO_3^-

pas d'origine rénale, elle peut être corrigée par une *augmentation de l'élimination urinaire d'ions* HCO_3^-.

Troubles respiratoires

Si la quantité de CO rejetée est plus importante que celle produite par le métabolisme (hyperventilation), la P_{CO_2} du plasma diminue (hypocapme), ce qui conduit à une *alcalose respiratoire.* A l'inverse, si la quantité de CO_2 rejetée est trop faible (hypoventilation), la P_{CO_2} plasmatique augmente (hypercapnie), ce qui donne lieu à une *acidose respiratoire* (B). Si, lors d'une acidose métabolique (p. 142), le HCO_3^- et les bases tampon non bicarbonates (TNB-) tamponnent parallèlement la chute du pH, lors d'une acidose respiratoire les deux systèmes tampon ont un comportement très *différent* **(Bl).** Dans ce cas, le tampon HCO_3^-/CO_2 n'est *pas efficace* car, dans les perturbations respiratoires, les modifications de P_{CO} sont la cause et non le résultat de celles-ci; comme c'est le cas dans les troubles métaboliques.

Acidose respiratoire. Ses **causes** sont une réduction du tissu pulmonaire fonctionnel (par ex. tuberculose), une gêne au niveau de l'échange gazeux alvéolaire (lors d'un œdème pulmonaire par ex.), une stimulation ventilatoire insuffisante (par ex. lors d'intoxication par les barbituriques), une restriction des mouvements de la cage thoracique (par ex. suite à une scoliose), etc. L'hypercapnie provoque une élévation de la concentration du CO dans le plasma ($[CO_2] = a \cdot P_{CO}$), ce qui entraîne une augmentation de la production de HCO_3^- et d'ions H* **(Bl, à gauche).** Les ions H^+ sont **tamponnés** par les bases TNB (TNB- + H^+ -» TNB-H ; **BL à droite),** alors que la $[HCO_3^-]_{réelle}$ *augmentt:'.* Contrairement à ce qui se passe dans l'acidose métabolique, la $[HCO_3^-]_{st}$ reste *inchangée,* du moins initialement (car elle est déterminée pour une P_{CO} normale ; p. 146), tout comme la *[BT],* car [TNB-1 diminue dans la même proportion que $[HCO_3^-]$ augmente. Étant donné que la $[HCO_3^-]_{réell}$ augmente dans une proportion bien moindre que la $[CO_2]$, le rapport $[HCO_3^-]/[CO_2]$ est plus faible que la normale, et le pH diminue (acidose).

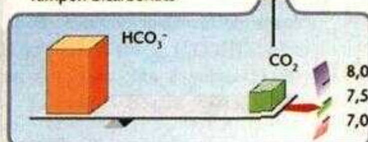
Si l'élévation de la P_{CO} persiste, un processus de **compensation rénale** du trouble respiratoire se déclenche (B2) : après 1 à 2 jours, l'excrétion d'ions NH_4^+ par le rein est accrue, de même que celle d'ions H^+ (sous forme d'acide titrable). Chaque ion NH_4^+ excrété épargne un ion HCO_3^- hépatique et pour chaque ion H^+ sécrété par la cellule tubulaire un ion HCO - est rejeté dans le sang (p. 174 et ss.). **Ce** processus se maintient jusqu'à ce que le pH se soit à nouveau à peu près normalisé, malgré l'élévation de la P_{CO}. Une fraction du HCO,- est utilisée pour capter les ions H^+ qui, pendant l'augmentation du pH, sont de nouveau libérés à partir de la réaction TNB-H -* TNB- + H^+ **(B2, à droite).** Comme la compensation rénale s'installe relativement lentement, le pH est plus fortement diminué lors d'une *acidose respiratoire aiguë* que lors d'une *acidose chronique.* Dans ce dernier cas, la $[HCO_3^-]_{réelle}$ peut augmenter de 1 mmol pour chaque élévation de 1,34 kPa de la P_{CO_2}.

Alcalose respiratoire. La cause de ce trouble est l'hyperventilation d'origine psychique ou en haute altitude (respiration par manque d'O,; p. 136), ce qui entraîne une chute de la P_{CO} plasmatique. De ce fait, la $[HCO_3^-]_{réelle}$ baisse aussi quelque peu, car une fraction du HCO_3^- se transforme en CO_2 (H^+ + HCO_3^- -» CO_2 + H_2O) et, pour cette réaction, des ions H^+ sont fournis en permanence par les TNB **(tamponnage** : TNB-H -< TNB- + H^+). Pour la même raison, la $[HCO_3^-]_{réelle}$ diminue aussi lors d'une compensation respiratoire d'une acidose métabolique (p. 143 A en bas et p. 146). Pour que le pH se normalise (compensation), il faut qu'il y ait une nouvelle diminution de la $[HCO_3^-]_{réelle}$. Ceci est réalisé par les reins qui éliminent davantage de HCO,- (par diminution de la sécrétion des ions H^+ par les tubules) **(compensation rénale).**

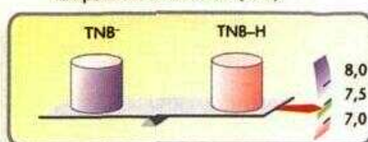
Lors d'une acidose ou d'une alcalose respiratoire aiguës, le CO_2 passe du sang dans le **liquide céphalorachidien** beaucoup plus vite que les ions HCO_3^- et H^+, et déclenche des variations de pH relativement fortes dans le LCR où les TNB sont en faible concentration (p. 126). Ces variations constituent le stimulus adéquat pour les chémorécepteurs centraux (P.132).

B. Acidose respiratoire

Tampon bicarbonate



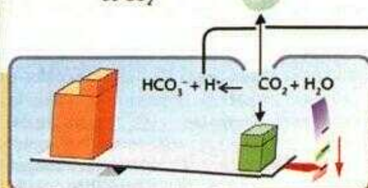
Tampon non bicarbonate (TNB)



Normal : pH 7,4

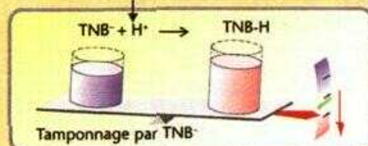
Diminution du rejet de CO_2

CO_2



H^+

1
Tamponnage



Acidose respiratoire : pH↓



Foie



Rein

2
Compensation rénale



CO_2

Augmentation du rejet de CO_2

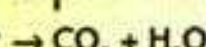
Augmentation de l'élimination




Augmentation de la formation (rein) et de l'épargne (poumon)



HCO_3^-



Régénération des TNB

Compensation rénale de l'acidose : pH↑

mais : $[HCO_3^-]_{réelle}$ et P_{CO_2} augmentent

Mesure des rapports acide-base

Pour le système **tampon HCO_3^-/CO_2 l'équation** d'Henderson-HasselbaIch s'écrit :

$$pH = pK_a + \log([HCO_3^-]/[CO_2]) \quad [6.5]$$

Comme [CCy = a • P_{CO} (p. 126), l'équation **6.5** comprend deux grandeurs constantes (pour le plasma à 37 °C) à savoir : le pK (= 6,1) et a (= 0,225 mmol • 1-' • kPa-'; v. aussi p. 126). Par ailleurs, l'équation 6.5 comporte *trois variables :* **pH, $[HCO_3^-]$** et P(;(, . Si l'une d'elles est maintenue constante ($[HCO_3^-]$ par ex.), il en résulte que les deux autres (*P_{CO}* et *pH)* sont dépendantes l'une de l'autre : si on représente graphiquement le *logarithme* de la **P_{CO}** en fonction du **pH,** on obtient une *droite* (A-C et p. 382).

Dans une **solution de HCO_3^-** sans aucun tampon, la $[HCO_3^-]$ reste *constante* alors que la P_{CO} varie en fonction des *changements du pH* (A, ligne continue) Pour chaque valeur de $[HCO_3^-]$, on peut de même tracer des droites de la $[HCO_3^-]$ (A **et B,** lignes orange en tirets) qui sont parallèles les unes aux autres. En **A-C,** l'échelle a été choisie de sorte que les pentes de ces droites forment un angle de 45° avec les coordonnées. Ces droites de la [HCO,-] ne figurent pas dans le nomogranime C (*Siggaard-Andersen*), mais seulement leur intersection avec la ligne horizontale tracée a partir de la valeur de P_{CO} normale de 5,33 kPa (= 40 mmHg).

Le **sang** contient non seulement des ions HCO, mais également des **tampons non bicarbonates** (TNB) (p. 138). Donc si la P_{CO} est modifiée, les variations de pH seront comparativement moindres (p. 144) et les pentes des droites du nomogramme P_{CO_2}/pH deviennent alors •*supérieures* à 45° **(B,** lignes verte et rouge). Cela signifie qu'un changement de la P_{CO} s'accompagne d'une variation dans le même'sens de la $[HCO_3^-]$ (p. 144). De ce fait, on distingue dans chaque test sanguin la concentration de **bicarbonate réelle** $[HCO_3^-]_{réelle}$ de la concentration de **bicarbonate standard** $[HCO_3^-]_{st}$ qui, par définition, correspond à la P_{CO} normale = 5,33 kPa. La $[HCO_3^-]_{st}$ permet ainsi f'évaluation de $[HCO_3^-]$ indépendamment des changements de P_{CO}.

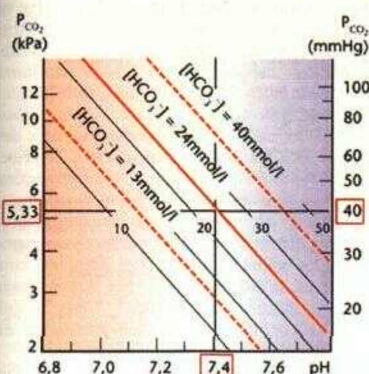
Si la droite P_{CO} /pH du sang est connue, on peut déterminer **$[HCO_3^-]_{st}$** et **$[HCO_3^-]_{réelle}$**. En effet, la valeur de la $[HCO_3^-]_{st}$ désigne la droite de la $[HCO_3^-]$ **(B,** orange) qui est coupée par la droite P_{CO_2}/pH du sang **(B, C,** verte et rouge) pour une P_{CO} normale de 5,33 kPa **(B, C,** points 0 et *d).* Par contre, $[HCO_3^-]_{réelle}$ sera lue sur la droite de la $[HCO_3^-]$ qui est coupée au niveau de la P_{CO_2} *vraie.* Étant donné que d'ordinaire **P_{CO}** normale et P_{CO} vraie sont équivalentes, on aura donc **$[HCO_3^-]_{réelle}$** = [HCO;,-],,. Si, par contre, la P_{CO} s'écarte de la valeur normale **(B, C,** point c), on lit la $[HCO_3^-]_{réelle}$ sur la droite de la [HCO,-] **(B, C,** droite à 45°, en tirets) sur laquelle se situe la P_{CO} vraie **(B, C,** point c).

Détermination des droites P_{CO_2}/pH du sang. Avec la *méthode d'équilibration (Astrup)* on mesure le pH à trois reprises : 1. sur l'échantillon sanguin inchangé, 2. après équilibration à une P_{CO} élevée (par ex. 10 kPa, **C,** points A et a), 3. après équilibration à une P_{CO} basse (par ex. 2,7 kPa, **C,** points *B* et *b).* Sur les droites *A-B* ou *a-b* on peut lire la **P_{CO}** initiale correspondant au **pH** de la me'sure 1. Dans les **conditions normales** (C, majuscules) $[HCO_3^-]_{réelle}$ = $[HCO_3^-]_{st}$ = 24 mmol/1 (C, points *E* et *D).* L'exemple 2 (C, minuscules rouges) indique un **trouble de l'équilibre acido-basique** : la valeur du pH est trop basse et la $[HCO_3^-]_{st}$ (C, point *d)* a chuté à 13 mmol/1 (acidose métabolique). Pour une compensation respiratoire partielle (p. 142), la P_{CO} est également tombée (à 4 kPa), ce qui à rabaissé la $[HCO_3^-]_{réelle}$ à 11 mmol/1 (C, point *e).*

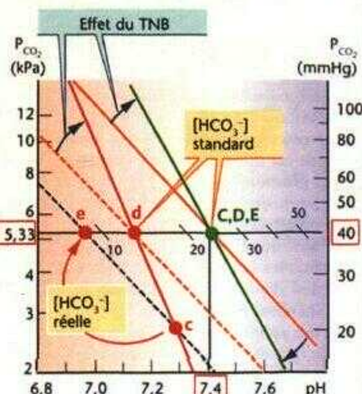
Les valeurs de **base tampon totale** (BT) et de l'excès **de base** (EB) (p. 142) peuvent être lues en C : la différence entre la valeur de BT lue et la valeur normale de BT détermine EB (par lecture directe : points *F* et/). De ce fait, le point G est dépendant du contenu du sang en Hb (C, [Hb]/BT). De même, comme pour $[HCO_3^-]_{st}$, un écart de EB par rapport à la normale (0 ± 2,5 meq/1) permet le diagnostic d'un trouble primaire métabolique.

La droite P_{CO_2}/pH d'un échantillon sanguin peut aussi être déterminée en **C,** lorsque 1 la P_{CO} (sans équilibration), 2 le pH et, 3 la concentration'd'hémoglobine dans le sang sont connus. Connaissant 1. et 2., on peut marquer le point de la droite recherchée (C, point c) La droite doit des lors passer par ce point, de façon à ce que BT (point *g)* – $BT_{normale}$ (qui dépend du pH) soit égal à EB (point/).

A. Nomogamme P_{CO_2}/pH (sans TNB)



B. Nomogramme P_{CO_2}/pH (avec TNB)



C. Nomogramme de Siggaard-Andersen

Fonction et structure du rein

Le **principe du fonctionnement rénal** consiste dans le fait que
1. au niveau du *glomérule,* un très grand volume de liquide est filtré à partir du sang (taux **de filtration glomérulaire = TFG)** dans le tubule *(urine primitive)* et contient, outre l'eau, les petites molécules du plasma, et que
2. par la suite, au niveau du *tubule* et du *tube collecteur,* les constituants de l'urine primitive retournent dans le sang à travers la paroi du tubule **(réabsorption),** et ce,
- dans des proportions différentes selon la substance (par ex. glucose ≫ urée) et
- en quantité variable pour la même substance (par ex. Na^+ ou H_2O), selon le besoin (régulation).

Le reste du filtrat est *éliminé avec l'urine* **(excrétion).** Quelques substances devant être éliminées rapidement par l'organisme (par ex. des toxines), sont à la fois filtrées et, de plus, transportées des cellules tubulaires et aussi à l'échange de substances dans la lumière du tubule : **sécrétion.**

Une des **fonctions du reins** est de *contrôler,* par une reabsorption réglée sur les besoins, *Y élimination du sel et de l'eau* pour maintenir la *constance du volume et de l'osmolalité du comportement extracellulaire.* En adaptant l'élimination des ions H^+ et HCO, à leur absorption dans l'organisme ainsi qu'aux processus respiratoires et métaboliques, le rein participe aussi à la *régulation de l'équilibre acide-base.* De plus, il lui incombe *S éliminer* les *produits terminaux du métabolisme* et les *substances étrangères* (par ex. urée, acide urique ou médicaments et toxines), mais aussi de *conserver* simultanément les composants essentiels (par ex. glucose, acides aminés). Enfin, le rein est le site de production *d'hormones* (angiotensine II, érythropoietine, thrombopoïétine, calcitriol, prostaglandines, etc.) et joue un rôle annexe dans le *métabolisme* (par ex. dégradation des protéines et des peptides, gluconéogenèse, formation de l'arginine).

Parties du néphron

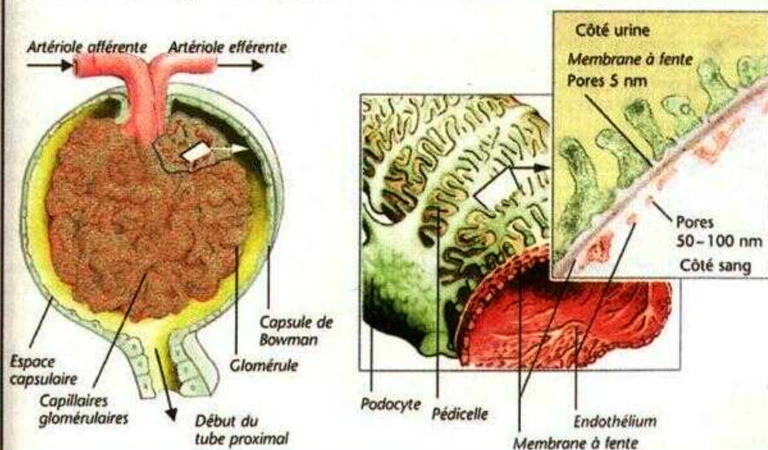
- Les **corpuscules rénaux** de Malpighi (diamètre env. 0,2 mm), situés dans le cortex rénal (A), sont constitués de la *capsule de Bowman* et du *glomérule* (B), lui-même logé dans la capsule qui est formée d'un feuillet pariétal et d'un ~ feuillet viscéral sépares par l'espace capsulaire dans lequel se produit la filtration de l'urine primitive (B). Une artériole *(vas afferens)* amène le sang au glomérule et là, se divise en capillaires qui fusionnent à nouveau pour former une artériole efférente *(vas efferens},* celle-ci donnant naissance à un *réseau capillaire péntubulaire* (p. 150). Côté sang, *le filtre glomérulaire* (B) est constitué de 1'*endothélium fenestré* des capillaires glomérulaires (taille des pores : 50 à 100 nm) ; s'y attachent, côté urine, la *membrane basale* et enfin le feuillet viscéral de la capsule de Bowman, dont les cellules *(podocytes)* se terminent en digitations enchevêtrées appelées pédicelles. Les espaces, en forme de fentes ménagées entre ces derniers, sont recouverts d'une *membrane* dite *à fente* dotée de *pores* de 5 nm de diamètre. Ceux-ci sont constitués par une protéine, la *néphrine,* qui est fixée au cytosquelette des podocytes.
- Le **tube proximal** (A, en vert foncé) qui constitue la partie la plus longue (env. 10 mm) du néphron, est contourné dans sa partie initiale *(tube contourné proximal,* A3) puis se prolonge par une section droite *(pars recta ;* A4).
- L'anse de **Henlé** débutant par la partie terminale de la pars recta (A4 ; v. ci-dessus), se poursuit par une branche grêle descendante puis par une partie terminale large descendante (dans la médullaire rénale) (A5), une branche grêle ascendante (seulement dans les anses longues) et un segment large ascendant (A6). Dans son prolongement on trouve un amas de cellules spécialisées (la *macula densa* ; p. 184) qui jouxtent les capillaires glomérulaires du néphron *concerné.* Seulement 20% environ des anses des néphrons dits *juxtaméduîîaires* parviennent jusque dans la zone médullaire interne. Les néphrons *corticaux* ont des anses plus courtes (A et p.150).
- Le **tube distal** (A, vert clair) débute par une portion droite (= partie large ascendante de l'anse de Henlé, A6) suivie par une partie contournée (A7).

Le tube distal, par l'intermédiaire d'un *tube jonctionnel* (A8), rejoint les **tubes collecteurs** (A9) répartis en une *wne corticale* et une zone *médullaire* qui lui fait suite. Ceux-ci confluent dans le bassinet au niveau de la *papille rénale.* Le **tractus urinaire** se prolonge par deux conduits (les *uretères)* par lesquels l'urine parvient dans la *vessie urinaire* (régulation : p. 78 et ss.), d'où elle est émise à l'extérieur par *Vurètre.*

A. Anatomie du rein (schéma)

Néphron cortical
Néphron juxtamédullaire
Artériole afférente
Réseau capillaire péritubulaire
Cortex
A. interlobulaire
Glomérule
Bande externe
Médullaire externe
Bande interne
A. arquée
Vasa recta
Médullaire interne
A. rénale
V. rénale
Rein
Uretère
Papille
Tube proximal
Tube distal
Anse de Henlé
Tube collecteur
1
2
3
4
4
5
6
7
8
9

B. Glomérule et capsule de Bowman



Vascularisation du rein

À partir des ***artères arquées*** (Al) situées **à la** jonction du cortex et de la médullaire, rayonnent les *artères interlobulaires* (A2) qui pénètrent dans le cortex et dont naissent les *artérielles afférentes* (A3). Il s'y connecte *deux* **réseaux de capillaires** disposés en série (A et **B).** Dans le premier réseau, celui des capillaires glomérulaires (p. 148), on note une *pression relativement élevée* (B et p. 152) dépendant des diamètres respectifs de l'artériole afférente et de l'arténole efférente à la sortie du glomérule (A3, 4). Le second reseau de capillaires enveloppe les tubules corticaux *(capillaires périîubulaires;* A). Il sert à l'irrigation des cellules tubulaires et aussi à l'échange de substances avec la lumière tubulaire (réabsorption, sécrétion; p. 154etss.).

Le débit sanguin rénal important *(=* **FSR** = flux sanguin rénal), de l'ordre de **1,2 1/iiiin** env. (20 à 25 % du débit cardiaque), sert en premier lieu à l'obtention d'un TFG élevé (env. 120 ml/min). Il en resuite une très faible *différence arténoveineuse en 0.* (env. 15 ml/1 de sang). La **consommation d'O_2** (env. 18 ml/min) est utilisée pour le **métabolisme** oxydatif du *cortex rénal* (acides gras, etc.). Celui-ci a besoin de beaucoup d'ATP pour les processus de transport actif. Dans la *médullaire*, le métabolisme est principalement anaérobie (p. 72).

Env 90 % du FSR irriguent le cortex et, par g de tissu, les débits sanguins dans le cortex, la médullaire externe et interne, sont respectivement d'env. 5,0, 1,75, et 0,5 ml/min, cette dernière valeur étant encore plus élevée que dans la plupart des autres organes (p 213 A)

Le rein possède deux types de néphrons qui diffèrent notamment par le second réseau capillaire (A)

- Les **néphrons corticaux,** dont les tubules sont vasculanses par le reseau capillaire péntubulaire, ont des anses de Henlé *courtes*
- En revanche, des arténoles efférentes des **néphrons juxtamédullaires** (à la limite corticomédullaire) naissent des vaisseaux *très longs* (40 mm !), les **vasa recta** qui s'enfoncent dans la médullaire. Ils accompagnent en partie les longues anses de Henlé des néphrons JUXtamédullaires jusqu'à la pointe de la papille (p. 148) Les vasa recta irriguent la médullaire. *Leur forme en épingle à cheveux* est importante pour la concentration des urines (p 164 et ss)

Toute *modification dans la distribution du flux sanguin* entre les capillaires des deux types de néphrons a une influence sur l'élimination du NaC] en particulier. Par ailleurs, le TFG du 2[e] type de néphrons est augmenté par l'ADH

On désigne par **autorégulation du FSR** le fait que le flux plasmatique rénal (FPR, v. ci-dessous) et, à la suite, le TPG ne varient guère (y compris sur un rein dénervé) lorsque la pression sanguine systémique varie entre 80 et 180 mmHg (C). Par un mécanisme encore en partie inexpliqué, la résistance des artères interlobulaires et des artérioles afférentes - sur lesquelles sont connectés les glomérules corticaux - s'adapte automatiquement à la pression sanguine régnante **(B,** C). Néanmoins, si celle-ci tombe en dessous de 80 mmHg, le flux sanguin diminue et la filtration cesse (C). Le FSR et le TFG peuvent être contrôlés *indépendamment l'un de l'autre* du fait que les résistances (en série) dans l'artériole afférente et dans l'artériole efférente sont modifiées séparément (p.152).

La **détermination du FSR** peut être réalisée par la mesure du **flux plasmatique rénal (FPR,** normalement env. 0,61/min) : pour ce faire, on détermine le bilan quantitatif *(principe de Fick)* d'une *substance test* injectée dans le sang, qui, lors d'un passage dans le rein, est presque totalement éliminée, par ex. l'acide para-amino-hippurique (= **PAH).** On considère que la quantité de PAH/temps, entrant dans le rein par la voie artérielle, diminuée de celle quittant le rein par la voie veineuse, est égale à la quantité éliminée/temps. Étant donné que :

quantité/unité de temps =
volume/unité de temps • concentration [7.1]

on obtient l'équation suivante dans laquelle : Pa_{PAH} = cône. artérielle du PAH; Pvr_{PAH} = cône. du PAH dans la veine rénale ; U_{PAH} = cône. urinaire du PAH ; Vu = débit urinaire :

$$(FPR \cdot Pa_{PAH}) - (FPR \cdot Pvr_{PAH}) = Vu \cdot U_{PAH} \quad [7.2]$$

ou

$$FPR = Vu \cdot U_{PAH}/(Pa_{PAH} - Pvr_{PAH}) \quad [7.3]$$

Pvr_{PAH} ne constituant que le 1/10° de Pa_{PAH}, n'est pas mesurée en pratique, mais il en est tenu compte, car la **clairance du PAH** (= $Vu \cdot U_{PAH}/Pa_{PAH}$; p. 152) est divisée par 0,9, ce qui aboutit à

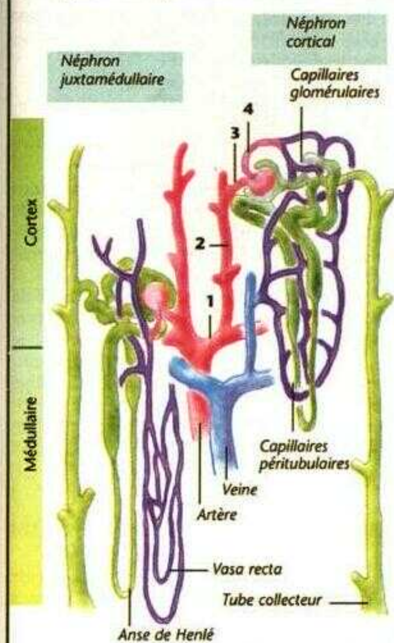
$$FRP = Vu \cdot U_{PAH}/(0{,}9 \cdot Pa_{PAH}) \quad [7.4]$$

(Cependant, Pa_{PAH} ne doit pas être trop élevée, sinon la sécrétion de PAH serait saturée et la clairance du PAH beaucoup plus faible que le FPR; p. 161 A.)

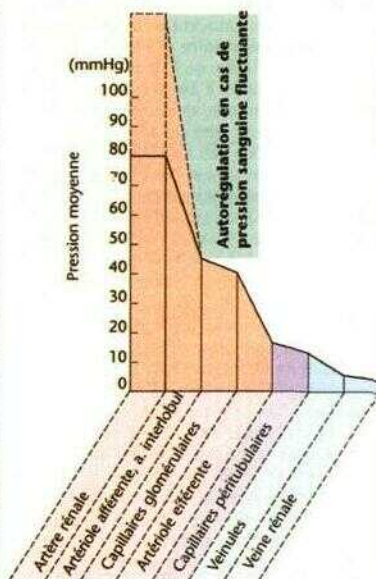
Le FSR peut aussi être calculé à l'aide de l'hématocrite (Ht; p. 88) et du FPR :

$$FSR = FPR/(1 - Ht) \quad [7.5]$$

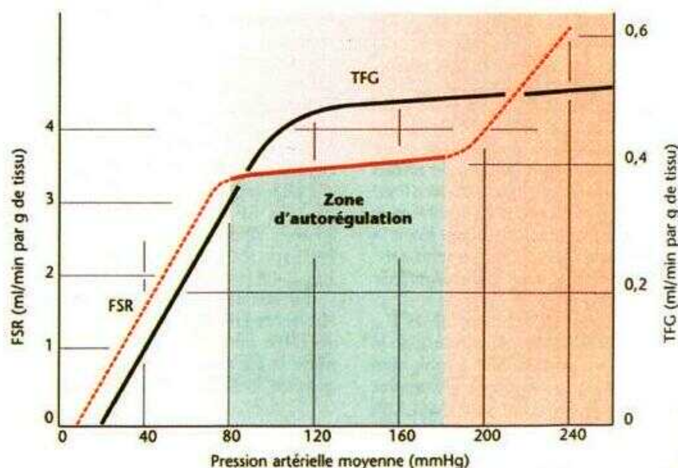
A. Système sanguin rénal



B. Pressions dans le système sanguin



C. Autorégulation du flux sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire



Filtration glomérulaire, clairance

Le volume de liquide filtré par unité de temps par l'ensemble des glomérules constitue le **taux de filtration glomérulaire** (TFG). Le TFG est normalement de l'ordre de 120 ml/min/1,73 m^2 de surface corporelle, c'est-à-dire env. 180 1/j. Les 17 1 env. de liquide extracellulaire échangeable passent donc plus de 10 fois/j dans les tubules rénaux. Des 180 1 du TFG/j, env. 99% retournent habituellement dans l'espace extracellulaire par réabsorption tabulaire, c'est-à-dire que *V élimination fractionnelle de l'eau* représente en moyenne 1 % du TFG, d'où une élimination totale de 1 à 2 1/j (= **débit urinaire** = $\dot{V}$u). (Filtration des substances dissoutes, p. 154.)

Le TFG représente environ 1/5 du FPR (p. 150) ; cette proportion (TFG/FPR) est appelée **fraction de filtration** (FF). La FF peut être augmentée par 1'*atriopeptine* (ANP ou facteur natriurétique auriculaire, FNA) par ex., qui accroît la résistance dans l'artériole efférente (R) et la diminue en même temps dans l'artériole afférente (R_a). De cette manière, la pression effective de filtration augmente dans les capillaires glomérulaires (v. ci-dessous), sans que la résistance totale dans la circulation rénale, et donc le PPR, soient beaucoup modifiés.

La **pression effective de filtration** (**P_{eff}**) est la «force» motrice de la filtration. Elle se calcule à partir de la pression sanguine dans les capillaires glomérulaires (P , env. 48 mmHg) diminuée de la pression régnant dans la capsule de Bowman (P_{Bow}, env. 13 mmHg) et de la pression oncotique du plasma dans les capillaires (π_{ca} , 25-35 mmHg, v. ci-dessous) :

$$\mathbf{P_{eff} = P_{cap} - P_{Bow} - \pi_{cap}} \quad [7.6]$$

Au début des capillaires, P_{eff} = 48 - 13 - 25 = 10 mmHg. En raison de la FF élevée, **la** concentration du plasma en protéines et, de ce fait, la JT augmentent tout auJong du réseau capillaire (p. 378), alors que la P_{eff} chute. (Pour cette raison, la P_{eff} *moyenne*, $\bar{P}_{eff}$, figure dans l'équation 7.7.) La filtration cesse (peu avant la fin des capillaires), lorsque π_{ca} atteint env. 35 mmHg, la P_{eff} tombant ainsi à zéro *(équilibre de filtration).*

Le TFG est le produit résultant de la P_{eff} (moyenne pour la totalité des glomérules), de la *surface de fîltration* glomérulaire *S* (qui, bien entendu, dépend aussi du nombre de glomérules fonctionnels) et de la *perméabilité à l'eau k* du filtre glomérulaire. *S . k* déterminant le *coefficient d'ultrafiltration* Kp on aura

$$\mathbf{TFG = P_{eff} \cdot K_f} \quad [7.7]$$

Pour **mesurer le TFG,** on utilise une *substance indicatrice* contenue dans le sang et ayant les propriétés suivantes :
- elle doit être librement filtrable,
- ne pas être réabsorbée, ni sécrétée **ultérieurement** dans le tubule,
- ne pas être métabolisée dans le rein,
- ne pas avoir d'effet sur la fonction rénale.

Ces exigences sont remplies, par ex., par **l'inuline** qui se prête, après perfusion, à la mesure du TFG. Dans certaines limites, on peut aussi utiliser la **créatinine,** substance **endogène,** normalement présente dans le sang.

La quantité d'indicateur filtrée par unité de temps (A) se calcule à partir de la concentration plasmatique de l'indicateur, P_{in} (g/1) multipliée par le TFG (1/min). La quantité d'indicateur/temps apparaissant dans l'urine est la même (selon les critères 2 et 3, v. ci-dessus). On l'obtient en multipliant Vu (ml/min) par la concentration urinaire de l'indicateur, U (g/1) soit : P · TFG = U -Vu, d'où:

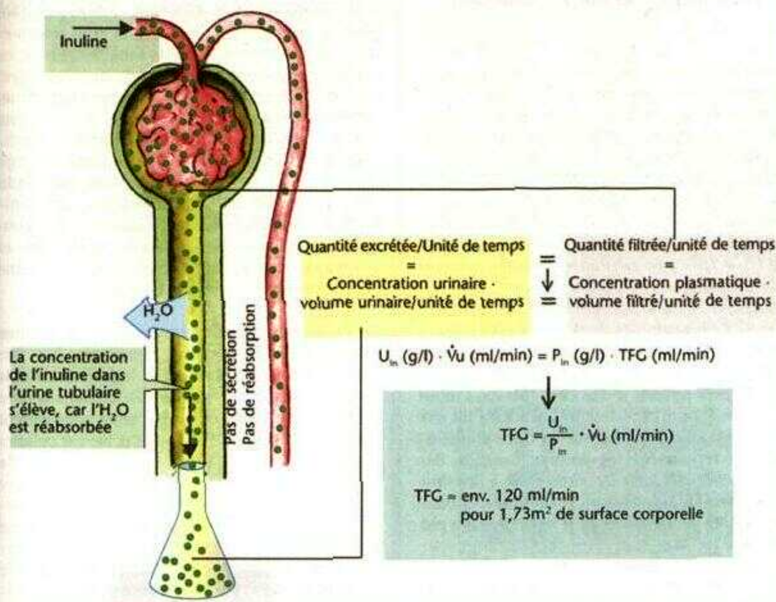
$$\mathbf{TFG} = \frac{\mathbf{Vu\ \ U_{to}}}{} \text{- (mVmin) (A).} \quad [7.8]$$

Le terme de droite de la relation 7.8 est appelé **clairance,** indépendamment de la substance considérée. Le *TFG* est alors égal à la *clairance de l'inuline* ou de la *créatinine.* (Bien que la concentration plasmatique de la créatinine (P_{cr}) augmente avec la chute du TFG, la P n'est qu'un indicateur très approximatif de la valeur du TFG !)

On peut définir la clairance comme le *volume de plasma totalement épuré d'une substance indicatrice par unité de temps.* Le quotient de la clairance d'une substance X quelconque par la clairance de l'inuline (**C_x/C_{in}**) est équivalent à **l'élimination fractionnelle** (= **EF,** p. 154) et indique quel pourcentage de la quantité d'X filtrée a été éliminé. Lorsqu'une substance est prélevée du tubule par *réabsorption,* EF est < 1 (**Bl,** par ex. Na^+, CL, glucose, acides aminés). Si EF est > 1, une *sécrétion* tubulaire se sera ajoutée à la filtration (B2). Avec le PAH (p. 150), cette sécrétion est si forte que EF_{PAH} - 5 (= 500%).

La quantité (mol/min) d'une substance X (librement filtrée) **totalement réabsorbée** ou **sécrétée** par le rein est égale à la *différence* entre la *quantité filtrée/temps* (TPG . P) et la *quantité éliminée/temps* (Vu . U).

A. Clairance de l'inuline = taux de filtration glomérulaire (TFG)

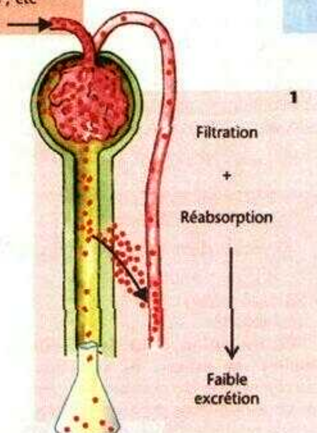


U_{in} (g/l) · $\dot{V}u$ (ml/min) = P_{in} (g/l) · TFG (ml/min)

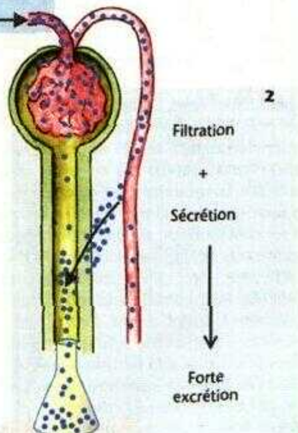
$$TFG = \frac{U_{in}}{P_{in}} \cdot \dot{V}u \text{ (ml/min)}$$

TFG = env. 120 ml/min pour 1,73m² de surface corporelle

B. Clairances inférieures (1) ou supérieures (2) à la clairance de l'inuline



$$\frac{C_x}{C_{in}} = \frac{C_x}{TFG} = \text{élimination fractionnelle} = EF < 1,0$$



$$\frac{C_x}{C_{in}} = \frac{C_x}{TFG} = \text{élimination fractionnelle} = EF > 1,0$$

Processus de transport dans le néphron

Filtration de substances. Dans le filtrat glomérulaire (p. 152), on retrouve aussi les petites molécules dissoutes dans le plasma *(ultrafiltrat}.* Pour déterminer la **perméabilité** du filtre glomérulaire (p. 148), on utilise le *coefficient de filîrabihté,* f_G (= concentration dans le filtrat/concentration dans l'eau plasmatique). Le filtre laisse passer librement les substances ayant un rayon moléculairer< 1,8 nm (masse moléculaire < 10000 Dalton) *(f_G « 1,0).* Les *substances dont r > 4,4 nm (masse moléculaire > 80000* Dû/ton, *par ex. les globulines) ne sont normalement pas filtrables (f_G = 0).* Les molécules dont r est compris entre 1,8 et 4,4 ne sont que partiellement filtrables (f_G compris entre 1 et 0), les particules chargées négativement passant moins bien (par ex. *Yalbumine* : r = 3,4 nm ; f_G - 0,0003). Ceci est dû aux charges négatives de la paroi du filtre glomérulaire qui repoussent les anions. Lorsque des petites molécules sont en partie liées à des protéines plasmatiques **(liaison protéique),** la fraction liée aux protéines ne peut virtuellement pas être filtrée (p. 24).

Pour les substances restées accrochées au *filtre glomérulaire, Vépuration* se fait probablement par phagocytose (p. 94 et ss.) grâce aux macrophages et aux podocytes, cellules mésangiales du glomérule.

Épitlléliiim tabulaire. Les cellules épithéliales du tubule et du tube collecteur sont des *cellules polaires,* c'est-à-dire que leur membrane luminale, côté urine, se distingue très nettement d'un point de vue fonctionnel de la membrane basale située côté sang. Les cellules du tube proximal (en particulier dans la partie initiale) possèdent, à leur pôle luminal une haute *bordure en brosse (*= microvillosités), ce qui accroît la surface de la membrane, tandis qu'au pôle sanguin la membrane basolatérale présente de profondes invaginations *(labyrinthe basai).* Ces dernières sont en contact étroit avec de nombreuses mitochondries (p. 9B) qui apportent l'ATP aux Na^+-K^+-ATPases (p. 26) localisées dans la membrane basolatérale (de toutes les cellules épithéliales). Etant donné que la quantité de substances à réabsorber diminue fortement de la portion proximale à la portion distale du tubule, les cellules tubulaires postproximales ne nécessitent pas de bordure en brosse.

Alors que la perméabilité des deux membranes est déterminante dans le *transport transcellulaire* (reabsorption, sécrétion), la perméabilité de l'épithélium dans le *transport paraceltulaire* dépend surtout de l'étanchéité des jonctions serrées *(tight junctions ;* p. 18). Dans le tube proximal, celles-ci sont *relativement perméables* aux petits ions et à l'eau, ce qui, ajouté à sa grande surface membranaire, rend cet épithélium particulièrement adapté au *transport de masse* **(D,** colonne 2). Les portions grêles des anses de Henlé sont également relativement perméables, alors que le segment large ascendant et particulièrement le reste du tubule ainsi que le tube collecteur font partie des épithéliums *«semi-perméables-»* dans lesquels peuvent se créer des *gradients* chimiques et électriques nettement plus importants que dans les épithéliums perméables.

Mesure de la réabsorption, de la sécrétion et de l'excrétion d'une substance. Le fait qu'une substance filtrée dans le glomérule soit ou non reabsorbée ou sécrétée et dans quelle proportion, ne peut être déterminé simplement d'après sa concentration dans l'urine car celle-ci augmente déjà du fait de la **réabsorption de l'eau** (p. 164). Celle-ci se mesure par le *rapport des concentrations* de *Yinuline* (ou de la *créatinine) dans l'urine et le plasma,* U_{in}/P_{in}. Comme ces indicateurs ne sont eux-mêmes ni reabsorbés, ni sécrétés (p. 152), leur concentration le long du tubule n'est modifiée que par la réabsorption d'H_2O (A). Si par ex. U_{in}/P_{in} = *200,* le filtrat aura été concentré 200 fois pendant son parcours Jusqu'à l'urine définitive. (Ceci équivaut aune *élimination fractionnelle de î'eau* [EF_{H_2O}] de 1/200 ou 0,005 ou 0,5 % du TFG.) Si l'on mesure, lors des mêmes analyses de plasma et d'urine ayant permis de déterminer U_{in}/P_{in}, la concentration d'une substance X (filtrée librement et éventuellement sécrétée), on obtient U_X/P_X. *Si* l'on tient compte de U_{in}/P_{in}, on peut alors calculer **l'élimination fractionnelle** (EF) de X (A et **D,** colonne 5, en %) à partir de :

EF_x = (U/t>,)/(U,,/P,,,) [7.9]

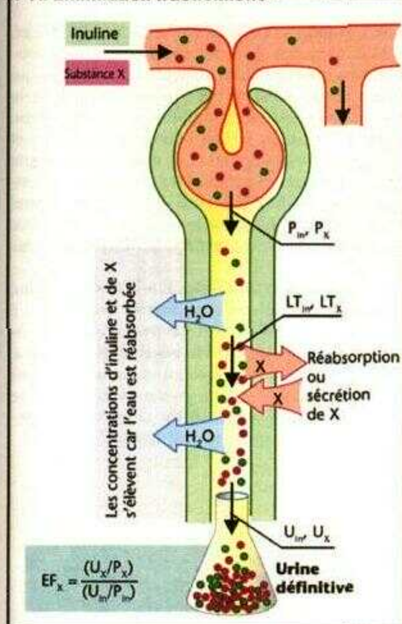
(La relation 7.9 s'obtient de même à partir **de** C_X/C_{in} [p. 152].)

La **réabsorption fractionnelle** (RF) se calcule selon :

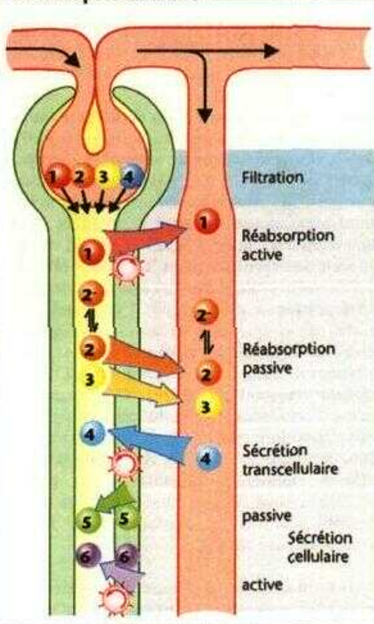
RF = 1 - EF [7.10]

Réabsorption dans les portions individuelles du tubule. Si l'on détermine, par microponction de portions de tubule définies, les concentrations de X et de l'inuline dans le liquide tabulaire *(*= LT_x et LT_{in}, A), on peut calculer, de manière analogue, la fraction de la quantité filtrée non encore reabsorbée (DF) à partir de (LF_x/P_x)/(LF_x/P_{in}) et ainsi, la RF ayant eu lieu jusqu'à l'endroit donné par 1 - DF **(D,**

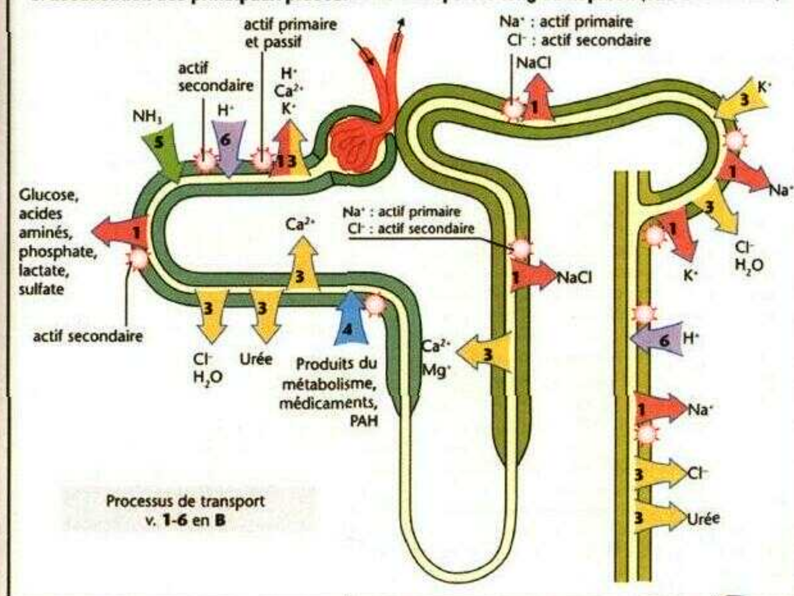
A. Elimination fractionnelle



B. Transport tubulaire



C. Localisation des principaux processus de transport le long du néphron (vue d'ensemble)



colonne 2 et 3, en%). Le quotient LP/P calculé dans le tube proximal, pour diverses substances, est indiqué entre parenthèses, colonne 2.

Réabsorption et sécrétion de diverses substances (mécanismes de transport, p. 16 à 30). Outre l'eau, de nombreuses substances inorganiques (Na^+, Cl-, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, etc.) et organiques (HCO_3^-, glucose, acides aminés, acide urique, urée, lactate, vitamine C, peptides, protéines et bien d'autres) (C, D et p. 158 et ss.) subissent une **réabsorption** tubulaire **(Bl,** 2, 3). Des *métabohtes de l'organisme*, comme l'acide urique, le glucuronide, l'hippurate, les sulfates ainsi que des *substances exogènes* (pénicilline, diurétiques ainsi que PAH, p. 150) parviennent dans l'urine tubulaire (C) par **sécrétion transcellulaire** (B4). Certaines substances *(Vammoniac* [NH], les *ions H** par ex.) ne sont produites que par le métabolisme de la cellule tubulaire et parviennent ensuite dans le tubule par **sécrétion cellulaire.** Alors que le NH_3 diffuse passivement dans la lumière tubulaire (B5), les ions *W* sont sécrétés de façon active secondaire **(B6** et p. 174 et ss.).

Le «moteur» de la plupart de ces processus de transport est le transport de Na^+ et de K* par la *Na^+-K^+-ATPase* (p. 26) de la membrane basolatérale du tubule et du tube collecteur. La Na^+-K^+-ATPase pompe, par voie *active primaire* (c'est-à-dire en utilisant directement l'ATP), le Na^+ de la cellule (indice i) dans le sang (indice *e)* et le K^+ en sens inverse. De cette façon, se créent deux forces motrices déterminantes pour le transport de nombreuses substances (incluant Na^+ et K^+), notamment un *gradient chimique du Na^+* ($[Na^+]_e > [Na^+]_i$) ainsi qu'un *gradient électrique* (car $[K^+]_i > [K^+]_e$) c'est-à-dire le potentiel négatif de l'intérieur de la membrane (p. 32 et 44).

Il convient de noter que le *transport transcellulaire* implique la traversée de deux membranes, en général par deux mécanismes différents. Lorsque des substances doivent être transportées activement (c'est-à-dire contre un gradient électrochimique, p. 26 et s.) à travers la barrière épithéliale (glucose ou PAH par ex.) l'un au moins des deux processus de transport membranaire associés doit être actif.

Interaction des mécanismes de transport. Les transports actifs et passifs sont en général étroitement liés : ***tif)*** par ex. est reabsorbée passivement lorsqu'un *gradient osmotique* (p. 24) apparaît suite à la réabsorption active d'une substance dissoute (Na^+ ou glucose par ex.). La reabsorption de l'eau entraîne, d'une part, celle de substances dissoutes *(solvent drag;* p. 24) et, d'autre part, une *concentration* d'autres substances dissoutes dans le tubule (v. ci-dessus) qui sont ensuite réabsorbées passivement dans le sang, le long de leur gradient de concentration **(Cl^-**, urée par ex.). Pour le transport des ions et des substances liées au ions, il faut tenir compte des influences électriques du potentiel de membrane (v. ci-dessus) ainsi que d'un éventuel *potentiel transépithélial* qui représente une force motrice pour le *transport paracellulaire* des ions.

Les électrolytes faibles non ionisés ont une meilleure liposolubilité et peuvent donc passer à travers la membrane plus facilement que les substances ionisées **(diffusion non ionique ; B2).** Le *pH* de l'urine a donc une influence sur la réabsorption passive. La *taille des molécules* joue aussi un rôle lors de la diffusion : plus la molécule est petite, mieux elle diffuse (p. 20 et ss.).

D. Réabsorption, sécrétion et élimination fractionnelle

	1	2	3	4	5	6
		Réabsorption fractionnelle (RF) [%]				
Substance	Concentration dans l'eau plasmatique (P) [mmol/l]	% dans le tube proximal (LT/P)	% dans l'anse de Henlé (LT/P)	% total	Élimination fractionnelle (EF) [% de la quantité filtrée]	Effets (P = concentration plasmatique; LT = concentration dans l'urine tubulaire; ↑ Augmente EF; ↓ Diminue EF)
H_2O	---	65 %	10 %	93 % – 99,5 %	0,5 % – 7 %	ADH : ↓
Na^+	153	65 % (1,0)	25 % (0,4)	95 % – 99,5 %	0,5 % – 5 %	Aldostérone : ↓ ADH : ↓ ANP : ↑
K^+	4,6	65 % (1,0)	10 % – 20 %	(le cas échéant) sécrétion	2 % – 150 %	Aldostérone : ↑
Ca^{2+}	Libre : 1,6	60 % (1,1)	30 %	95 % – 99 %	1 % – 5 %	PTH : ↓ Acidose : ↑
Mg^{2+}	Libre : 0,6	15 % (2,5)	env. 70 %	80 % – 95 %	5 % – 20 %	P augmente : ↑
Cl^-	112	55 % (1,3)	env. 20 %	95 % – 99,5 %	0,5 % – 5 %	---
HCO_3^-	24	93 % (0,2)		98 % – 99 %	1 % – 2 %	Alcalose : ↑
Phosphate	2,2	65 % (1,0)	15 %	80 % – 97 %	3 % – 20 %	P augmente : ↑ PTH : ↑ Ca^{2+} diminue : ↑ Acidose : ↑
Glucose	5	96 % (0,1)	4 %	≈100 %	≈0 %	P augmente fortement : ↑
Urée	5	50 % (1,4)	Sécrétion	env. 60 %	env. 40 %	Diurèse : ↑
Créatinine	0,1	0 % (2,9)	0 %	0 %	100 %	---
PAH (i.v.)	C_{Inul}	Sécrétion	Sécrétion	Sécrétion	≈ 500 %	P augmente fortement : ↓

Réabsorption des substances organiques

La **quantité** d'un composant plasmatique filtrée par **unité de temps** (« load») se calcule en multipliant le TFG par sa concentration plasmatique. Du fait du fort TFG (env. 180 1/j), des quantités énormes de substances passent quotidiennement dans l'urine primitive, par ex. 160 g de D-glucose. Il incombe aux systèmes de réabsorption de préserver de l'excrétion les substances indispensables à l'organisme.

L'élimination fractionnelle (EF, p. 154) de **D-glucose** est très faible (EF - 0,4 %). La réabsorption, toute proche de 100%, se fait par transport secondaire actif *(symport Na^+-glucose)* au niveau de la membrane cellulaire luminale **(B** et p. 29 B1) et se situe, pour 95 % env., dans le tube proximal. Lorsque la concentration plasmatique du glucose (normalement env. 5 mmol/1) dépasse 10 à 15 mmol/1 (par ex., dans le *diabète sucré)* sa concentration dans l'urine s'élève progressivement : *glucosurie* (A). Ceci montre que la reabsorption du glucose, qui obéit à la cinétique de Michaelis-Menten, est *saturâblé* (p. 28). Outre cette *glucosurie prérénale,* on obtient également des formes *rénales* dues au défaut d'un transporteur tubulaire du glucose.

Deux systèmes de transport sont impliqués dans la réabsorption du glucose, l'un, à faible affinité, situé dans la membrane cellulaire luminale du tube contourné (sodium-glucose transporter, type 2, SGLT2), l'autre, à forte affinité (SGLTI) dans la pars recta. Tous deux cotransportent le glucose et le Na^+, SGLT2 dans un rapport de 1:1, SGLTI dans un rapport de 1:2. L'énergie nécessaire à cette entrée active secondaire du glucose provient du gradient électrochimique du Na^+ orienté vers la cellule et qui, du fait des 2 Na^+ du SGLTI, est le double de celui du SGLT2. Le glucose accumulé dans la cellule quitte celle-ci, passivement, du côté sanguin, par *diffusion dite facilitée* (p. 22) assurée par *uniport* (GLUT 2 = glucose-transporter, type 2). Le galactose est également transporté par le GLUT 2, alors que le fructose, entré tout à fait passivement dans la cellule, est transfère par le GLUT 5.

Env. 70 g des 25 **acides aminés** (AA) du plasma sont filtrés par jour. La plupart des L-AA sont réabsorbés de la même façon que le glucose, c'est-à-dire par symport actif secondaire avec le Na^+, dans les cellules du tube proximal **(B,** et p. 29 B3). Il existe environ 7 systèmes de transport différents au niveau du tube proximal qui, en partie, font double emploi dans leur spécificité. J_{max} et K_M peuvent varier selon la nature de l'AA et du transporteur (p. 28), donc aussi, la saturabilité et le taux de reabsorption. Pour la plupart des AA, l'HP - 1 % (0,1 % pour la L-valine à 6% pour la L-histidine).

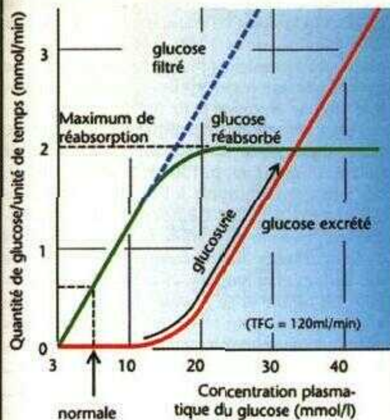
Une augmentation de l'excrétion des AA **(hyper-amino-acidurie)** apparaît au niveau *prérénal* lorsque **la** concentration plasmatique s'élève (saturation de la réabsorption ; analogie avec tabl. A) ou *rénal* en raison d'un transport défaillant qui peut être spécifique (par **ex.** *cystinurie*) ou non spécifique (par ex. •*syndrome de Fanconi).*

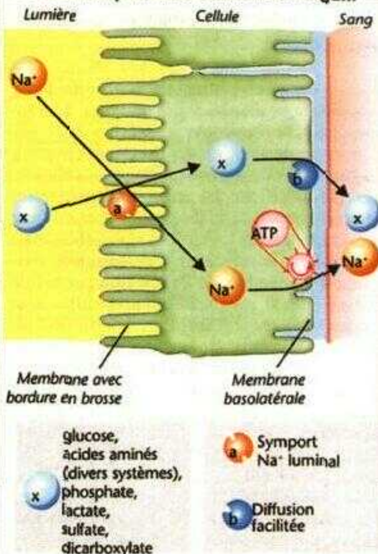
D'autres substances (par ex. lactate, sulfate, phosphate, dicarboxylate) sont également réabsorbées dans le tube proximal par symport actif secondaire avec Na*, alors que *Vurée* rediffuse passivement (p. 166). **L'acide urique** et l'oxalate sont simultanément reabsorbés et sécrétés (p. 160). Dans le cas de l'acide urique, la réabsorption domine (EF ~ 0,1) et, pour l'oxalate, c'est la sécrétion (EF > I). Lorsque leur concentration dans l'urine s'élève, ils précipitent du fait de leur faible solubilité *(risque de calculs urinaires).* Il en est de même pour la cystme lors de la cystinurie (v. ci-dessus).

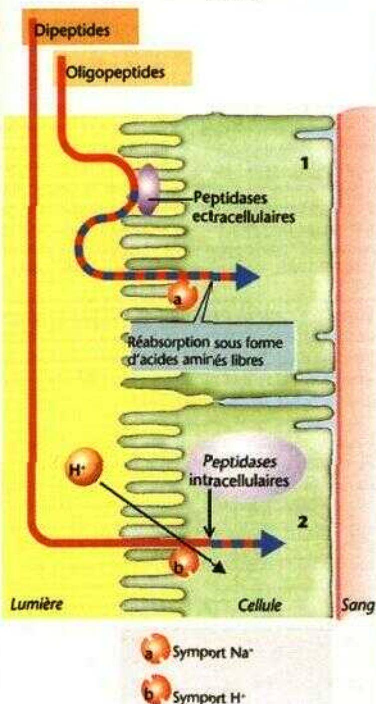
Les **oligopeptides** (par ex., le glutathion, l'angiotensine II) sont si rapidement scindés par les peptidases luminales actives de la bordure en brosse (•y-glutamyltransférase, aminopeptidases, endopeptidases) qu'ils peuvent être réabsorbés sous forme d'AA libres (Cl). Les *dipeptides* non hydrolysables dans le milieu luminal (la carnosine par ex.) sont reabsorbés en tant que molécules entières par symport (PepT2) activé par le *gradient H** (p. 174) orienté vers la cellule (symport-H^+ actif «tertiaire», p. 29 B5). L'hydrolyse de ces dipeptides n'a lieu que dans la cellule (C2). Le PepT2 sert également au transport de certains médicaments et toxines.

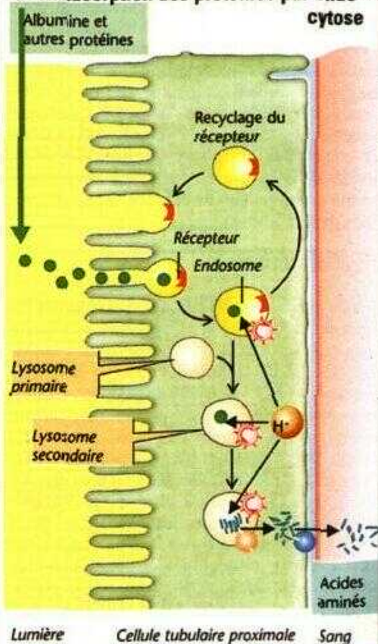
Protéines. Maigre le faible coefficient de filtrabilité de *V albumine* (0,0003; p. 154), il en parvient encore, pour une concentration plasmatique de 45 g/1 env. (180 1/j • 45 g/1 • 0,0003) = 2400 mg/j, dans l'urine primitive, alors que 2-35 mg/j seulement apparaissent dans l'urine définitive (EF - 1 %). L'albumine, le lysozyme, les α_1 et α_2-microglobulines, entres autres, sont reabsorbés par *endocytose liée à un récepteur* dans le tube proximal (p. 28) et «digérés» par voie lysosomale (D). Cette reabsorption est normalement déjà saturée, de sorte qu'une augmentation de la concentration plasmatique en protéines ou une augmentation de la perméabilité glomérulaire aux protéines provoque une *protéinurie* (dans le syndrome néphrotique par ex.).

De même, le *25-OH-calciférol* qui, dans le plasma et le filtrat glomérulaire, est lié à la **DBP** (vitamin-D-binding protein), est réabsorbé avec la DBP par endocytose liée à un récepteur (p. 292).


A. Réabsorption du glucose et des acides aminés
Quantité de glucose/unité de temps (mmol/min)
glucose filtré
Maximum de réabsorption
glucose réabsorbé
glucosurie
glucose excrété
(TFG = 120ml/min)
normale
Concentration plasmatique du glucose (mmol/l)


B. Réabsorption des substances organ.
Lumière
Cellule
Sang
Na+
x
ATP
Membrane avec bordure en brosse
Membrane basolatérale
glucose, acides aminés (divers systèmes), phosphate, lactate, sulfate, dicarboxylate
a Symport Na+ luminal
b Diffusion facilitée


C. Réabsorption des oligopeptides
Dipeptides
Oligopeptides
Peptidases ectracellulaires
Réabsorption sous forme d'acides aminés libres
Peptidases intracellulaires
H+
Lumière
Cellule
Sang
a Symport Na+
b Symport H+


D. Réabsorption des protéines par endocytose
Albumine et autres protéines
Recyclage du récepteur
Récepteur
Endosome
Lysosome primaire
Lysosome secondaire
H+
Acides aminés
Lumière
Cellule tubulaire proximale
Sang

Excrétion de substances organiques

Lorsque l'homme s'alimente, il absorbe aussi des substances inutiles voire toxiques. L'organisme peut, le plus souvent, déjà les discerner au moment de leur **absorption,** que ce soit à partir de leur odeur et de leur goût, ou bien du fait de la spécificité des enzymes digestives et des mécanismes de réabsorption dans le tube digestif (par ex. les L-AA sont réabsorbés, mais les D-AA ne le sont pas). Une sélection analogue est opérée lors de l'excrétion par le **foie** *(bile => selles) :* les sels biliaires utiles sont presque totalement réabsorbés à partir de l'intestin et, à l'inverse, des catabolites comme la bilirubine sont en plus grande partie éliminés dans les selles. De même, dans le **rein,** les substances inutilisables et toxiques ne sont guère réabsorbées. Il en est ainsi pour des produits terminaux comme l'urée et la créatinine. Par contre, les substances essentielles pour l'organisme (le D-glucose, les acides aminés par ex.) sont réabsorbées grâce à des transporteurs spécifiques, donc protégées de l'excrétion (p. 158).

Par ailleurs, le foie et le rein sont en mesure de modifier les résidus propres du métabolisme ou des substances étrangères (xénobiotiques), de manière à pouvoir les *«détoxiquer»* en cas de toxicité et, de plus, les éliminer très rapidement. Ces produits non modifiés, ou après addition enzymatique d'un groupe-OH ou COOH, se combinent par ex. avec *Vacide glucuronique,* un *sulfate,* un *acétate* ou le *glutathion.* Les **dérivés conjugués** ainsi formés sont, en partie, sécrétés dans la bile, en partie dans la lumière du tube proximal (le cas échéant, après de nouvelles modifications).

Sécrétion tubulaire

Le tube proximal dispose de **mécanismes de transport** actif pour la sécrétion de nombreux produits résiduels ou étrangers. Y sont impliqués des transporteurs («carrier») d'unions *organiques* (**AO⁻**) et d'autres pour les *cations organiques* (CO*). La sécrétion de telles substances permet d'élever leur clairance au-delà de celle de l'inuline et, par conséquence, leur élimination fractionnelle (EF) à plus de 1,0 (100%) (p. 152), c'est-à-dire de les éliminer réellement (A, comparer les courbes rouge et bleue). La sécrétion est sous la dépendance d'un transporteur (v. ci-dessous), et donc *saturable.* Contrairement aux substances réabsorbées, comme le D-glucose (p. 159 A), l'EF des AO- et CO⁺ *diminue* lorsque leurs concentrations dans le plasma augmentent (A : plateau de la sécrétion du PAH et inflexion de l'excrétion du PAH). Certains *AOr* (urate, oxalate, par ex.) et CO⁺ (encline par ex.) sont, à la fois, sécrétés et réabsorbés *(transport bidirectionnel), ce* qui se traduit par une réabsorption nette (urate, choline) ou une sécrétion nette (oxalate).

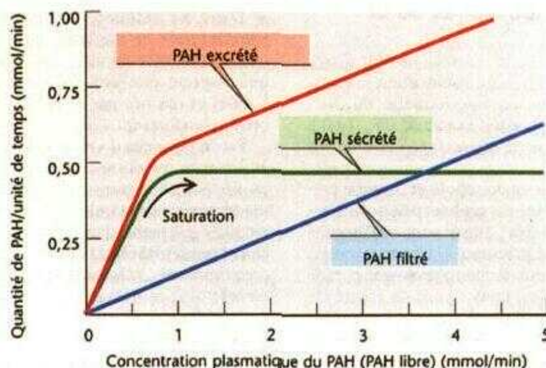
Parmi les **anions organiques (AO⁻)** sécrétés, on compte, outre les indicateurs tels le *PAH (p-aminohippurate,* p. 150) et le *rouge phénol,* des substances propres à l'organisme comme *l'oxalate, Yurate* et *Vhippurate,* des médicaments comme la *pénicilline* G, les *barbiturates* et de nombreux *diurétiquet* (p. 172), ainsi que des dérivés conjugués (v. ci-dessus) au *glucuronate,* au *sulfate* et au *glutathion.* Du fait de son affinité élevée pour le système de transport, la *probénécide* inhibe fortement la sécrétion des AO-.

V étape active de la **sécrétion des AO** (B) emprunte la membrane basolatérale des cellules tubulaires proximales (enrichissement intracellulaire en AO , malgré le potentiel membranaire interne négatif) Là, se situe un transporteur à large spécificité (AOT1 = organic anion-transporter, type 1) qui transfère des AO⁻ du sang dans la cellule tubulaire, et cela en *échange* avec des dicarboxytdtes comme par ex le succinate^{2-} et le 2 oxoglutarate^{2} (= a-cétoglutarate^{2} **, Bl)** Ce dernier provient du métabolisme cellulaire de la glutamine (p 177 D2), ou bien il est transféré dans la cellule par transport actif secondaire (avec 3 Na*) grâce au hNaDC-1 (human Na-dicarboxylate transporter 1, B2) On parle alors aussi de transport « actif tertiaire » de AO⁻ La sortie des AO- dans la lumière est passive (« diffusion facilitée » ; **B3).** Pour la sécrétion des conjugués amphiphiles (par ex., une toxine lipophile liée au glutathion) la membrane luminale dispose en plus d'une *pompe* ATP-dépendante *(.MRP2* = multi-drug-resistance/?rotein, type 2, **B4).**

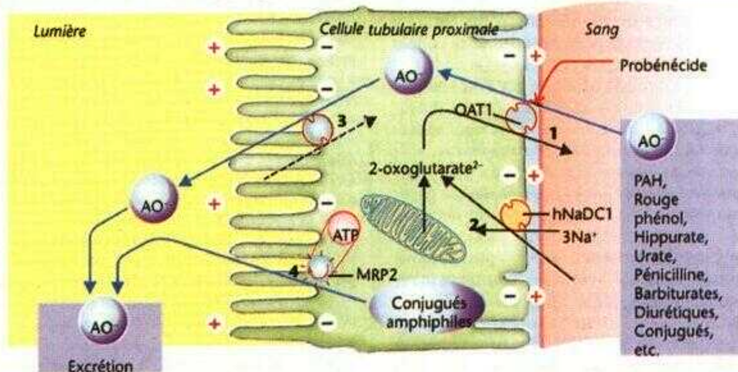
Parmi les **cations organiques (CO⁺)** on compte des substances propres à l'organisme comme *l'adrénaline,* la *choline, Yhistamine* et la *sérotonine,* ainsi que des médicaments comme *l'atropine,* la *quinine* et la *morphine.*

Contrairement à la sécrétion des AO⁻, la *phase active* de la **sécrétion des CO⁺** (C) a lieu au niveau de la membrane luminale des cellules tubulaires proximales (enrichissement lummal, malgré le potentiel membranaire interne négatif). On y trouve a) des *transporteurs de CO⁺* activés directement par *l'ATP* (mdr 1 ; transport actif primaire de CO*, Cl) et b) un *échangeur* COVW* polyspécifique (transport «actif tertiaire», C2). Le passage des CO* du sang dans la cellule se fait passivement grâce à un transporteur polyspécifique (OCT;C3).

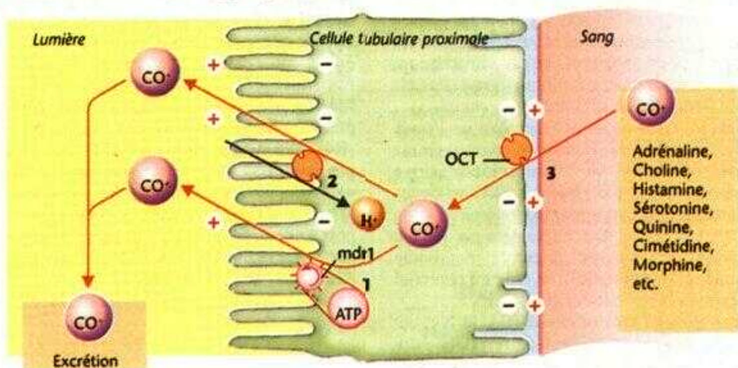
A. Sécrétion et excrétion du p-aminohippurate (PAH)



B. Sécrétion des anions organiques (AO⁻)



C. Sécrétion des cations organiques (CO⁺)



Réabsorption du Na^+ et du Cl"

En moyenne 99% de la *quantité de Na^+ filtrée* (env. 27000 mmol/j) sont réabsorbés, c'est-à-dire que l'élimination fractionnelle du Na^+, EF_{Na} - 1 %. La proportion exacte de EF (= **0,5** • 5%) est *réglée* par *Yaldostérone* et d'"autres hormones (p. 170).

Toutes les portions du tubule et du tube collecteur sont des sites **de réabsorption du Na^+**. Environ 65% du Na^+ filtré sont réabsorbés au niveau du tube proximal (la concentration luminale en Na^+ reste inchangée; p. 166), 25% supplémentaires env. dans l'anse de Henlé (la concentration luminale en Na^+ chute fortement ; p. 157 D, colonnes 2 et 3). La reabsorption du Na^+ se poursuit encore dans le tube contourné distal et dans le tube collecteur ; cette dernière portion est le siège du *réglage* hormonal *affiné* de l'excrétion du Na^+.

Mécanismes de réabsorption du Na^+. La **Na^+-K^+-ATPase** pompe le Na^+ hors de la cellule et le K^+ dans celle-ci (A et p. 156). De ce fait, il s'établit un gradient chimique Na^+ (A2) auquel s'ajoute, par suite de la rétrodiffusion du **K^+** (A3), un potentiel électrique (A4). Ceci se traduit par un fort *gradient électrochimique Na**. Celui-ci constitue la «force motrice» pour **l'entrée** passive **de** Na4' dans la cellule, qui se passe différemment dans chaque partie du néphron (B):

• Dans le **tube proximal,** le Na^+ entre passivement dans la cellule à partir de la lumière tubulaire a) par *antiport Na^+/H^+* (NHE3 = **Na^+/H^+** exchanger, type 3) conduisant à un échange électroneutre entre Na^+ et H^+ **(Bl;** sécrétion active secondaire de H^+, p. 29 B4 et p. 174) ainsi que b), grâce aux divers *co-transporteurs de Na^+* pour la réabsorption active secondaire du glucose et d'autres substrats **(B2** et p. 158). • Ces co-transports (symports) étant en grande partie électrogènes, les membranes cellulaires luminales se dépolarisent, ce qui engendre un potentiel transépithélial luminal *négatif* (PTLN) dans la portion *initiale* du tube *proximal.*

• Dans le segment large ascendant de **l'anse Henlé,** le Na^+ est réabsorbé *par symport Na^+-$2Cl^-$-K^+* (BSC = bumétanide-sensitive cotransporteur ; p. 172; B6). Le BSC est certes initialement électroneutre, mais la recirculation du K^+ et son retour dans la lumière par la voie de canaux **K^+** hyperpolarisent la membrane luminale, c'est-à-dire qu'il se crée un potentiel transépithélial luminal *positif* (PTL**P**).

◆ Dans le **tube contourné distal,** le Na^+ est réabsorbé par *symport Na^+-Cl^-* électroneutre (TSC = thiacide-sensitive cotransporteur ; **B8 ;**

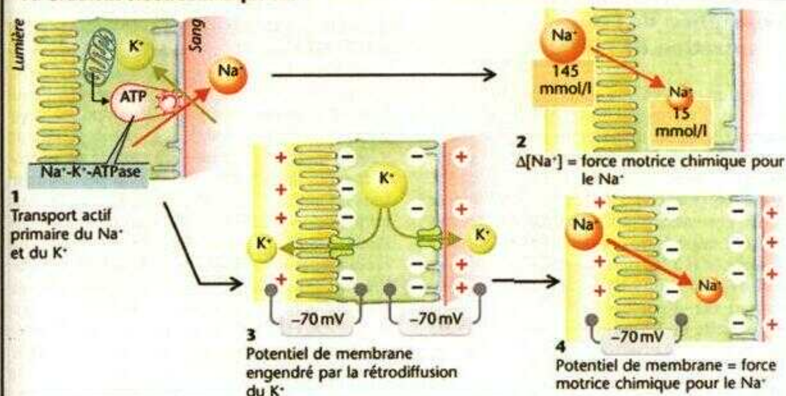
• Dans les cellules principales des **tubules .fonctionnels** et du **tube collecteur,** le *Na"* quitte la lumière au travers de *canaux Na^+* **(B9)** qui peuvent être activés par l'aldostérone et l'ADH et inhibés par le FNA (ou ANP) et les prostaglandines (p. 170).

Du fait que ces 4 voies de transport passif du **Na^+** par la membrane luminale sont couplées en série avec le transport actif du Na^+ dans la membrane basolatérale (Na^+-**K^+**-ATPase), il en résulte également, dans ces cas, une **réabsorption transépithéliale** *active* du Na*. Celle-ci constitue env. 1/3 de la réabsorption du **Na^+** dans le tube proximal, avec une consommation de 1 ATP pour 3 ions Na^+ (p. 26). Les 2/3 restants de la reabsorption *proximale* se font *passivement,* à savoir, par voie **paracellulaire.**

Deux **«forces motrices»** y sont impliquées a) les PsTLP dans la partie moyenne et terminale du tube proximal **(B5,** v ci-dessus) et dans l'anse de Henlé (B7), qui, pour des raisons électriques, poussent le Na[1] et d'autres cations vers le côté sanguin de l'épithélium. b) *Veau,* qui, pour des raisons osmotiques, suit toutes les substances reabsorbées (incluant le Na*), «entraîne avec elle» toutes les substances dissoutes (incluant le Na^+) dont le coefficient de réflexion est < 1 *« solvent drag »* (p 24). Comme (a) et (b) sont le résultat indirect de l'activité de la Na*-K*-ATPase, le **bilan énergétique** s'améliore dans le tube proximal, passant à 9 Na*/ATP (pour la totalité du rein env 5 Na^+/ATP)
Le Na^+ quitte la cellule tubulaire proximale au niveau du côté basolatéral, non seulement par l'intermédiaire de la Na^+-K^+-ATPase, mais aussi par un *symport Na^+-$3HCO_3^-$* (p 174). Ici, le Na* est poussé hors de la cellule par voie «tertiaire active».

L'**EF_{Cl}** est de 0,5 - 5 %. La **réabsorption du C\~** a lieu, pour une bonne moitié, dans le *tube proximal :* le *PTLN proximal précoce* entraîne le Cl^- hors de la lumière par voie *paracellulaire* (B3). Toutefois, la réabsorption du Cl^- est plus tardive que celle du Na* et de l'H 0, de sorte que la concentration luminale en Cl^- augmente. En conséquence, le Cl^- diffuse hors de la lumière par voie paracellulaire le long de son gradient chimique proximal moyen et tardif (B4) et *engendre* alors un *PTLP* (inversion de potentiel, **B5).** Dans le segment large ascendant de *l'anse de Henlé* et dans le tube *contourné distal,* le Cl^- pénètre dans la cellule par transport actif secondaire, puis la quitte passivement par des canaux Cl~ basolatéraux qui peuvent être activés par l'ADH **(B6,**8).

A. Gradient électrochimique Na^+



B. Réabsorption du Na^+ et du Cl^-

Proximal précoce

1 Echangeur Na^+/K^+ électroneutre

Lumière

Na^+

H^+

Glucose⁰ p. ex.

2 Na^+

Symport Na^+ électrogène

Sang

PTLN

Cl^-

3 Réabsorption du Cl^-

Proximal médian/tardif

H_2O

$\Delta[Cl^-]$

Cl^- Cl^-

4 Réabsorption du Cl^-

PTLP

K^+ Na^+ Ca^{2+} Mg^{2+}

5 Réabsorption de cations

Na^+

Filtrat : 100%
Proximal tardif : 35%
Distal précoce : 10%
Urine définitive : 0,5 – 5%

Anse de Henlé large ascendante

6 Symport Na^+-$2Cl^-$-K^+

$2Cl^-$

K^+ K^+

BSC

Na^+

Recirculation de K^+

PTLP

7

K^+ Na^+ Ca^{2+} Mg^{2+}

Réabsorption de cations

Tube contourné distal

8 Symport Na^+-Cl^-

Cl^-

Na^+

TSC

K^+

Tube collecteur (cell. principales)

9 Transport canalaire du Na^+

Aldostérone, ADH

Prostaglandines, ANP

Na^+

K^+

Réabsorption de l'eau et concentration de l'urine

La filtration du plasma dans les glomérules rénaux est d'environ 180 1/j (TFG; p. 152). Par contre, le **débit urinaire** (Vu) est normalement de **0,5** à 2 Vj. Pour les valeurs de la tranche inférieure de la normalité on parle *d'antuliurèse, et* de *diurèse* pour celles de la tranche supérieure (p. 172). Les valeurs supranormales et infranormales sont respectivement dénommées *polyurie* et *oligurie (*< 0,5 1/j) ou anurie (< 0,1 1/j). L'os**molalité** (p. 377) du plasma et du filtrat *(urine primitive) est* d'environ 299 mosm/kg H_2O (= P_{osm}) ; celle de l'urine définitive (U_{osm}) peut varier, suivant les quantités d'eau absorbées et éliminées, entre 50 (urine hypotonique, lors d'une diurèse aqueuse extrême) et 1200 mosm/kg H_2O env. (urine hypertonique, par concentration maximale). La diurèse aqueuse peut se solder par l'élimination d'importantes quantités d'eau, sans qu'elle n'entraîne avec elle de plus grandes quantités de NaCl ou d'autres substances. Ici, l'on parle **d'élimination «d'eau libre»** (= clairance de «l'eau libre» = C_{H_2O}), grâce à laquelle le rein peut, par ex., normaliser une trop faible osmolalité plasmatique (p. 170). Par C_{H_2O} on entend le volume d'eau/unité de temps qui pourrait être soustrait au débit urinaire jusqu'à ce que l'urine ait la même osmolalité que le plasma. On l'obtient à partir de

$$C_{H_2O} = Vu\,(1 - [U_{osm}/P_{osm}]) \qquad [7.11]$$

Systèmes à contre-courant

Un **système d'échange simple** (Al) est **constitué par** ex. de deux tubes dans lesquels de l'eau froide (0 °C) **et** de l'eau chaude (100 °C) coulent en parallèle. **Grâce à** l'échange de chaleur entre les deux tubes, l'eau **sortant** à leurs extrémités est de 50 °C, ce qui signifie **que le** gradient de température initial (100 °C) a disparu.

Dans un **système d'échange à contre-courant** (A2), le sens du courant dans les deux tubes est inversé. Étant donné qu'un gradient de température se manifeste dès lors sur l'ensemble du système, la chaleur peut être échangée sur toute la longueur. Mis à part la chaleur, certaines *substances* peuvent aussi être échangées à travers une paroi semi-perméabie, s'il existe un gradient de concentration pour elles.

Si **l'échange à contre-courant** a lieu dans une **anse** en épingle à cheveux en contact avec le milieu dont la température s'écarte de celle régnant à l'intérieur du tube (glace, A3), il y aura passage de chaleur constant de la branche de l'anse la plus chaude vers la plus froide, et le liquide à la sortie du tube sera un peu plus froid qu'à l'entrée.

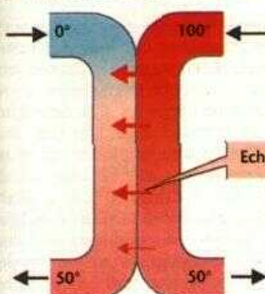
Un *échange à contre-courant* semblable se produit pour *Veau* dans les **vasa recta** de la *médullaire rénale* (A6 et p. 150). Les conditions préalables sont l'augmentation de l'hypertonie de la médullaire (v. ci-dessous) au voisinage de la papille et la perméabilité des vasa recta à l'eau. Pour des raisons d'équilibre osmotique, une fraction de l'eau coule de la partie descendante vers la partie ascendante des vasa recta en traversant la médullaire (A4). Par la perte d'eau, tous les autres composants du sang sont de plus en plus concentrés au voisinage de la papille. Ainsi, par ex., *Vosmolalité* plasmatique des vasa recta s'égalise continuellement avec l'osmolalité de l'interstitium environnant qui augmente au voisinage de la papille. L'hématocrite est également croissant dans la médullaire. A l'inverse, les substances qui, dans la médullaire, sont passées dans le sang, diffusent de la branche ascendante dans la branche descendante des vasa recta (par ex. *Yurée;* C). L'échange à contre-courant dans les vasa recta permet donc l'irrigation sanguine nécessaire de la médullaire sans y perturber l'osmolalité élevée et, ainsi, les capacités de concentrations du rein (v. ci-dessous).

Dans un **système à contre-courant multiplicateur,** comme il est réalisé dans l'*anse de Henlé* (v. ci-dessous), un gradient de concentration permanent se crée, par dépense d'énergie, entre les deux branches (A5). Ce gradient ainsi engendré à chaque niveau entre les deux branches *(effet élémentaire)* est renforcé par le contre-courant et devient un *gradient* élevé le *long des branches de l'anse.* Ce dernier est d'autant plus élevé que l'anse est plus longue et le gradient de l'effet élémentaire plus important ; il est, en outre, inversement proportionnel au carré de la *force du flux* dans l'anse.

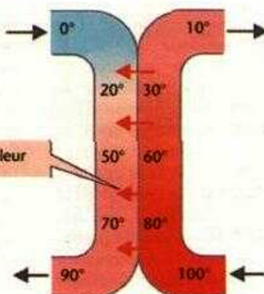
Réabsorption d'eau

Env. 65 % du TFG sont reabsorbés dans le **tube proximal (B** et p. 157 D). La *force motrice* en est la réabsorption de particules osmotiquement actives, surtout le Na^+ et le *Cl~*. Ceci entraîne une dilution minime de l'urine tubulaire, mais l'eau suit immédiatement ce petit gradient osmolaire du fait de la perméabilité du tubule (p. 154). Ici, l'H 0 peut être réabsorbée aussi bien par voie paracellulaire que par voie transcellulaire par des *canaux à l'eau* dans les deux membranes de la cellule (= *aquaporine type 1 = AQP1).* L'urine reste ainsi *Isotonique* le long de ce segment tubulaire. La *pression oncotique* (p. 378) dans les capillaires péritubulaires constitue une autre force motrice de la reabsorption de l'eau. Elle est d'autant plus élevée que le volume d'eau filtrée dans le glomérule aura été important. Par ce moyen, il s'établit une cer-

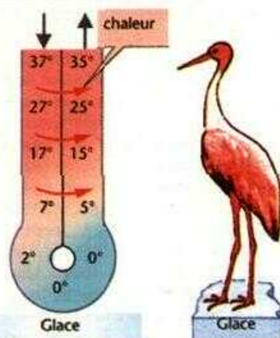
A. Systèmes à contre-courant



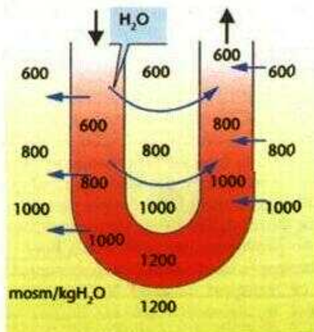
1 Système d'échange en parallèle



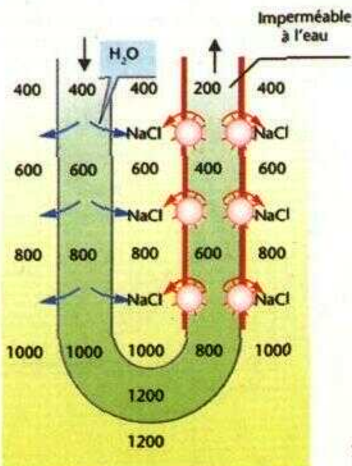
2 Echange à contre-courant



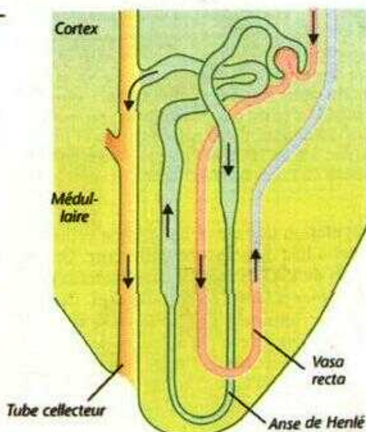
3 Echange à contre-courant en U (chaleur)



4 Echange à contre-courant en U (eau, par ex. vasa recta)



5 Contre-courant multiplicateur (anse de Henlé)



6 Système à contre-courant médullaire

Tableau 7.9 **Concentration de l'urine I**

taine adaptation de la réabsorption de l'H_2O au TFG : *balance glomérulotubuîaire.*

Dans la branche *descendante de* l'anse **de Henlé,** l'urine reste, grâce à la perméabilité de celle-ci à l'eau *(AQPI),* en équilibre osmotique avec l'interstitium dont l'hypertonie croît au voisinage de la papille (A5), ce qui élève la concentration de l'urine dans le sens du flux. Ceci est surtout dû au NaCl, car la branche grêle descendante lui est imperméable. L'eau qui passe dans l'interstitium est, en grande partie, drainée par les vasa recta (B). Les branches *ascendantes* fine et large de l'anse de Henlé sont, par contre, largement *imperméables à l'eau,* mais le NaCl y est transporté passivement (partie grêle) et activement (partie large) vers l'interstitium (B). L'eau ne pouvant suivre, *Vurine* est *hypotomque* à la sortie de l'anse de Henlé.

Le *transport actif du NaCl* dans la partie large ascendante (p. 162) produit un gradient de l'effet élémentaire (v. ci-dessus; env. 200 mosm/kg HO, A5) entre la branche ascendante de l'anse d'une part, et la branche descendante ainsi que l'interstitium de la médullaire d'autre part. Étant donné que l'osmolalité élevée de l'interstitium médullaire provoque une fuite d'eau hors du tube collecteur (v. ci-dessous), on peut considérer que ce transport actif du NaCl, utilisant l'ATP, est le *«moteur» du mécanisme de concentration* rénale. Il est réglé précisément à long terme par l'augmentation de l'ADH.

Le long du **tube contourné distal** et, au plus lard, dans le **tubule jonctionnel** (présence d'aquaponnes et de récepteurs V_2, v ci-dessous), le liquide tubulaire redevient isotonique (équilibre osmotique avec l'interstitium cortical isotonique) en présence d'*ADH* (p 168), c'est-à dire en situation d'*antidiurèse* Le Na^+ et le Cl-y sont également encore réabsorbés (p 162), cependant t'osmolahté n'en est que peu modifiée, car, pour des raisons osmotiques, l'H.O passe aussi dans l'interstitium (env. 5 % du TFG), et *l'urée* prend une influence croissante sur l'osmolalité de l'urine (v. ci-dessous).

La régulation définitive du volume urinaire à excréter a lieu dans le **tube collecteur.** Grâce à l'action **de l'ADH** (réc. V basolatéraux), des *aquaporines* **(AQP2)** sont incluses dans la membrane luminale des cellules principales (imperméables à l'eau par ailleurs), de sorte que l'eau peut être retirée de l'urine lors de son passage par la médullaire, l'urine devient de plus en plus hypertonique, jusqu'à ce que U_{osm} quadruple par rapport à P_{osm}, c'est-à-dire U_{osm}/P_{osm} ~ 4 (antidiurèse max.). En *V absence d'ADH,* il se produit une diurèse aqueuse où U /P peut chuter à moins de 0,3. U devient °m'ême'"inférieure à l'osmolalité du tube distal proximal (v. ci-dessus), car le transport du NaCl se poursuit dans la partie distale contournée et dans le tube collecteur (p. 162) sans que l'eau puisse suivre.

L'urée joue également un rôle important dans la concentration de l'urine. Une alimentation riche en protéines accroît la formation de l'urée et augmente par ex. la capacité de concentration rénale. Environ 50 % de la quantité d'urée filtrée quittent le tube proximal par diffusion (C). La branche ascendante de l'anse de Henlé, le tube contourné distal et les parties initiales du tube collecteur sont très peu perméables à l'urée, de sorte que, dans ces parties du néphron, la concentration de l'urée augmente constamment dans le sens du flux (C). La partie du tube collecteur au voisinage de la papille peut devenir perméable à l'urée du fait que **l'ADH** (réc. V) induit l'inclusion de *transporteurs d'urée* (UT1 = transporteur d'urée de type 1) dans la membrane luminale. Ceux-ci permettent la rediffusion partielle de l'urée dans l'interstitium (où elle participe env. pour moitié à la forte osmolalité), puis retourne par l'intermédiaire du transporteur UT2 dans la branche descendante de l'anse de Henlé : *recirculation de l'urée* (C). La fraction de l'urée non réabsorbée est *excrétée :* $\mathbf{EF}_{urée}$ - 40%. Une diurèse aqueuse augmente l'excrétion de l'urée, un déficit d'eau la réduit. Ce dernier processus semble, en partie, être dû à une régulation précise des transporteurs UT2.

Des troubles de la concentration de t'urine sont occasionnés a) par une perfusion sanguine médullaire trop importante (élimination de NaCl et d'urée), b) par une diurèse osmotique, et c) par la prise de diurétiques de l'anse (p. 172). D'autres causes sont la déficience ou le manque d'activité de l'ADH (*diabète insipide* d'origine centrale ou périphérique).

B. Réabsorption et excrétion de l'eau

L'eau suit partiellement le NaCl

TFG = 100%

Eau plasmatique

L'eau suit le NaCl

65%

Cortex 290 mosm/kgH$_2$O

220

Reste : 25%

NaCl

Perméabilité à l'eau sous contrôle de l'ADH

ADH

Reste : 35%

Médullaire externe 600

Imperméable à l'eau

Antidiurèse : perméabilité à l'H$_2$O élevée

Osmolalité interstitielle élevées : sortie d'H$_2$O

0,5%

Antidiurèse maximale

Médullaire interne 1200

10%

NaCl

EF$_{H_2O}$

5% et plus

Diurèse aqueuse max.

C. Comportement de l'urée dans le rein

100%

Urée

100%

Concentration de l'urée (mmol/l)

5

Imperméabilité à l'urée

Réabsorption passive

Cycles dus à l'échange à contre-courant dans les vasa recta

Reste : 50%

500

Recirculation de l'urée

Perméabilité à l'urée sous contrôle de l'ADH

40%

EF$_{urée}$

Équilibre hydrique de l'organisme

La vie est liée de façon inséparable à l'eau. L'eau se retrouve dans d'innombrables réactions chimiques comme produit de départ et comme produit terminal, elle joue un rôle de solvant, de véhicule, de tampon thermique, de moyen de refroidissement, etc. On la trouve non seulement *dans les cellules,* mais elle baigne celles-ci en tant que *liquide extracellulaire.* Elle offre ainsi aux cellules de l'organisme un environnement similaire constant (« milieu intérieur»), comme l'ont déjà rencontré les premiers organismes unicellulaires dans la mer originelle (p. 2).

La teneur en eau de l'organisme, largement constante, est le résultat d'un **bilan de l'eau** équilibré (A). **L'apport d'eau** moyen (env. 2,5 1/j) se décompose comme suit : a) *boissons,* b) eau des *aliments solides* et, c) *eau d'oxydation* provenant du métabolisme (p. 229 C). A cet apport correspond une **perte d'eau** équivalente par le biais : a) de l'*urine,* b) de *l'air expiré et c)* de la *peau* (p. 223 B3), ainsi que d) de l'eau contenue dans les *selles (p.* 265 C). Le «*turnover*» journalier moyen de *l'eau,* rapporté au poids corporel (PC), représente env. 1/30 chez l'adulte (2,5 V70 kg PC), par contre 1/10 chez le noumsson (0,7 1/kg PC), ce qui rend ce dernier sensible aux troubles de l'équilibre hydrique.

Le **«turnover» de l'eau** peut considérablement **augmenter,** mais le bilan doit toujours être rééquilibré (régulation, p. 170). Une hyperventilation, lors d'un séjour en altitude par ex., augmente la perte d'eau par la *respiration* (p. 106 et 136), une marche par grande chaleur ou le travail dans une fonderie peuvent entraîner d'énormes pertes d'eau par *sudation* (p. 222) (plusieurs litres par heure!), qui doivent être compensées par l'ingestion de quantités d'eau (et de sels) équivalentes. Inversement, l'absorption d'une trop *grande quantité de liquide* doit être équilibrée par une excrétion urinaire plus élevée (p. 170).

Un déficit en eau provoque la sensation de **soif,** un mécanisme contrôlé par le *centre de la soif* situé *dans l'hypothalamus.* Les facteurs qui la déclenchent sont une augmentation de l'osmolalité des liquides de l'organisme et une élévation de la concentration de l'angiotensine dans le liquide céphalorachidien (p. 170).

Teneur en eau de l'organisme. Suivant l'âge et le sexe, l'eau représente **0,46** (46%) **jusqu'à 0,75** (75%) du poids corporel (PC = 1,0) (B). Alors que la proportion d'eau est encore de 0,75 chez le *nourrisson,* elle tombe à 0,64 chez un homme *jeune* (femme : 0,53), et à 0,53 chez l'homme *âgé* (femme : 0,46). Ces différences entre les sexes (ainsi que les variations individuelles) sont dues essentiellement à la *différence de la masse de graisse* par rapport au PC : alors que la plupart des tissus (chez l'adulte jeune) ont une teneur en eau de 0,73 en moyenne, celle-ci n'est que de 0,2 env. dans les graisses (B).

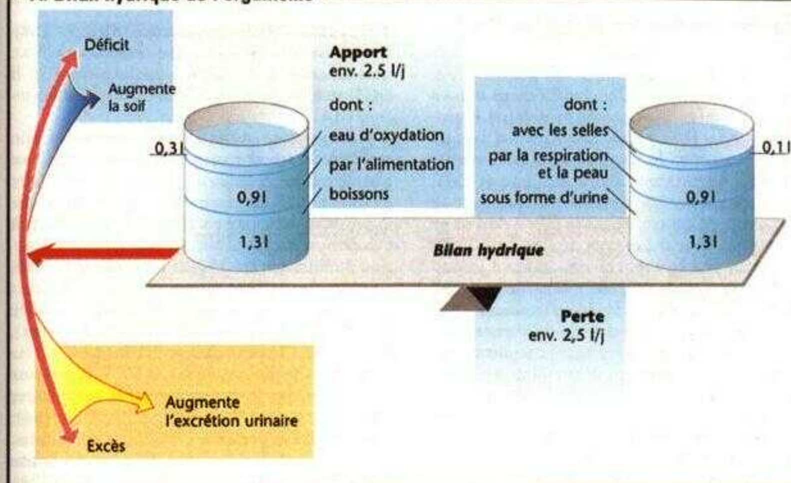
Compartiments liquidions de l'organisme. Pour une teneur en eau totale moyenne de 0,6, le *compartiment intracellulaire* (CIC) contient env. 3/5 de cette eau (= 0,35 du PC) et le *compartiment extracellulaire* (CEC) env. 2/5 (= 0,25 du PC), le CEC comprenant l'espace intercellulaire *(interstitium :* 0,19), le *plasma* (0,45) et les *liquides transcellulaires* (lumière intestinale, liquide céphalorachidien, etc., 0,015) (C). À l'intérieur du CEC, le plasma se distingue essentiellement par sa *teneur en protéines,* alors que le CIC présente une *composition ionique* très différente de celle du CEC (p. 93 B). Puisque le Na^+ est l'ion principal du CEC, le contenu de l'organisme en Na^+ est le facteur déterminant de son volume (p. 170).

Les **compartiments liquidiens** de l'organisme sont généralement **mesurés** suivant le *principe de dilution des indicateurs.* En supposant que la substance test S considérée (qui est injectée par voie sanguine) diffuse uniquement dans l'espace à mesurer (C), on aura :

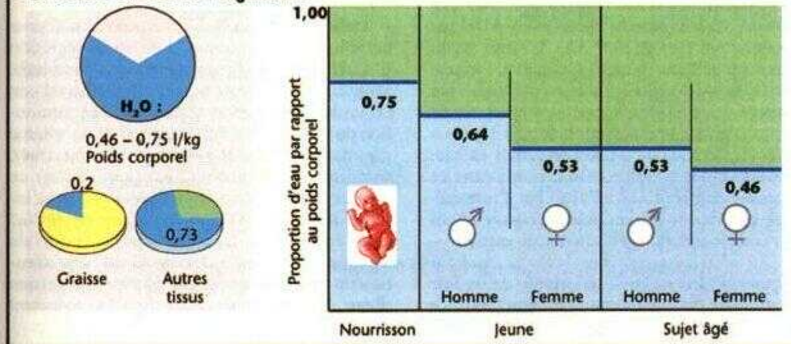
$$\text{volume de l'espace (l)} = \text{quantité de S injectée (g)}/C_S\ \text{(g/l)} \qquad [7.12]$$

où C_S = concentration de S après diffusion dans l'espace concerné (mesurée dans le sang prélevé). *Uinuline,* par ex., est un indicateur pour la plus grande partie du *CEC, l'antipyrine* pour *l'eau totale de l'organisme.* Le *CIC* est donc égal à l'espace antipyrine moins l'espace inuline. Le *bleu d'Evans,* qui se lie fortement aux protéines plasmatiques, est un indicateur pour le *volume plasmatique.* Le *volume sanguin* peut se calculer dès lors à partir de volume plasmatique/(l - hématocrite) (p. 88) et le *volume interstitiel* à partir de CEC - volume plasmatique.

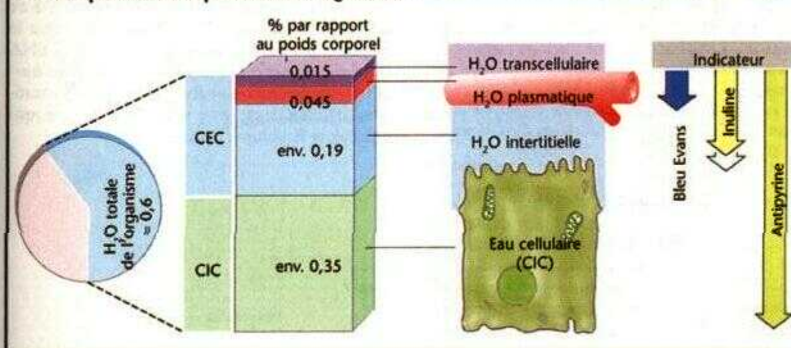
A. Bilan hydrique de l'organisme



B. Teneur en eau de l'organisme



C. Compartiments liquidiens de l'organisme



Régulation de l'équilibre hydro-électrolytique

Osmorégulation. Les liquides du corps ont - à peu d'exception près - une osmolalité d'env. 290 mosm/kg H_2O. L'absorption de NaCl ou les pertes d'eau par ex. accroissent l'osmolalité dans le compartiment extracellulaire (CEC); celui-ci étant en équilibre osmotique avec le compartiment intracellulaire (CIC), il devrait en résulter une fuite d'eau hors du CIC (p. 173 B2 et 6). Pour protéger les cellules contre d'importantes variations de volume, il importe que l'osmolalité du CEC soit réglée strictement. Ceci est assure par des *osmorécepteurs* (surtout dans l'hypothalamus), par *l'hormone antidiurétique (*= ADH = vasopressine) et par le *rem* en tant qu'organe cible (p. 166).

Déficit d'H_2O (Al). Lorsque les pertes d'eau (par la sudation, l'urine, l'air expire, par ex.) ne sont pas compensées ou le sont insuffisamment, le *CEC* devient *hypertonique '.* une augmentation de l'osmolalité de seulement 1 % (= 3 mosm/kg *tïfl)* suffit à accroître la libération d'ADH par la posthypophyse (p. 280; Al). L'ADH réduit l'excrétion de l'eau (p. 166). De même, l'hypertonie du liquide céphalorachidien provoque, par l'intermédiaire d'*osmorécepteurs centraux de* l'hypothalamus, une sensation de *soifhyperosmotique* qui incite à combler le déficit en eau. L'hypothalamus est informé des retards dans les processus digestifs liés à l'H_2O par l'intermédiaire *d'osmorécepteurs périphériques* situés dans la région portale et d'afférences vagales.

Excès d'H_2O (A2). L'absorption de liquide hypotonique diminue l'osmolalité du CEC. Ce signal inhibe la sécrétion d'ADH (p. 166). Il s'ensuit une diurèse aqueuse grâce à laquelle l'osmolalité du plasma est normalisée en < 1 h.

Lorsqu'une trop grande quantité d'eau est ingérée *trop rapidement,* il peut se produire une **intoxication par l'eau** (nausées, vomissements, choc). La cause en est une forte diminution de l'osmolalité du plasma avant même que l'inhibition de la sécrétion d'ADH puisse être efficace

Régulation du volume, L'*absorption de NaCl* est de 8 à 15 g/j. Une quantité équivalente doit être éliminée par le rein, de sorte que le *stock de Na^+* de l'organisme ainsi que le volume du CEC (p. 168) qui en dépend, demeurent constants. A cette régulation volumique qui, en premier lieu, est liée au Na^+ (le Cl^- intervient secondairement) participent principalement :

• **le *système rénine angiotensine* (SRA** ; p. 184). Son activation conduit à une *rétention de Na^+,* notamment sous l'influence de l'angiotensine II (ATII réduit notamment le TFG) et de l'aldostérone (A4) ;

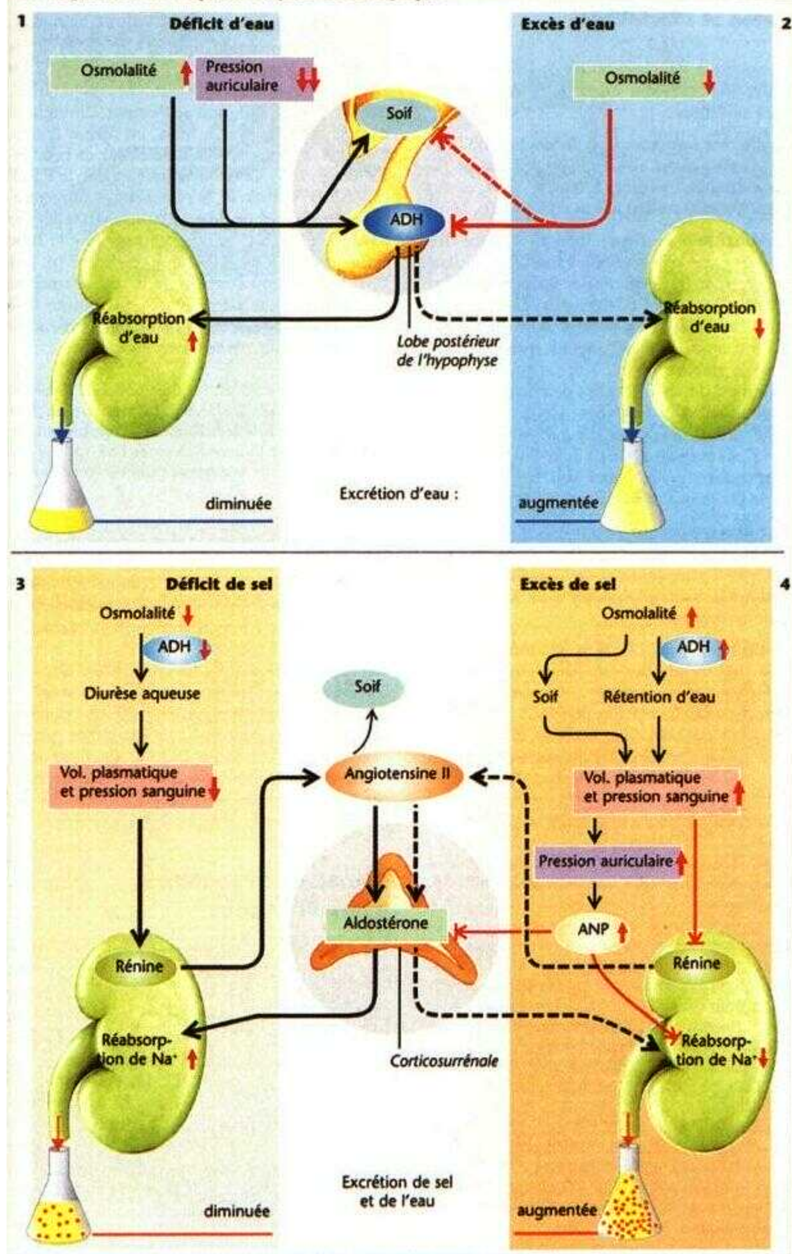
• 1'*atriopeptine* (ANP = atrial natnuretic peptid ou FNA = facteur natriurétique auriculaire) est libérée par les cellules du myocarde auriculaire lorsque le *CEC augmente* de volume (donc que la pression auriculaire s'élève). Le FNA accroît l'excrétion rénale de Na^+ en augmentant la fraction de filtration (p. 152) et en inhibant la réabsorption de NaCl au niveau du tube collecteur ;

• **l'ADH.** La sécrétion d'ADH est stimulée a) lorsque l'osmolalité augmente (v. ci-dessus), b) lorsque l'hypothalamus est informé d'une *réduction* (de plus de 10%) *du CEC (*= pression auriculaire) par les tensorécepteurs auriculaires *(réflexe de Gauer-Henry),* c) par l'ATII (p. 184) ;

• une **diurèse pressive** (p. 172), avec élimination accrue de Na^+ et d'eau. Elle est due à une élévation de la pression sanguine suite à l'accroissement du CEC (p. 216).

Déficit de sel (A3). Une hyponatrémie, pour un volume d'eau normal, diminue la sécrétion d'ADH du fait de l'abaissement de l'osmolalité sanguine et augmente ainsi l'élimination d'eau (v. ci-dessus). Cela se traduit par une diminution du volume du *CEC* et donc ainsi du volume plasmatique et de la *pression sanguine* (A4), entraînant l'activation du SRA (v. ci-dessus), ce qui déclenche une *soifhypovolémique* par l'intermédiaire de l'ATII et une *rétention de Na** par l'aldostérone. L'eau est alors retenue (via l'augmentation de l'ADH) en raison de la rétention du sel ; cela entraîne en outre une ingestion d'eau, si bien que le volume du CEC redevient normal.

L'excès **de** sel, pour un volume d'eau normal (A4), augmente l'osmolalité du plasma (soif) et la sécrétion d'ADH (rétention d'H 0). De ce fait, le volume du CEC augmente, alors que le SRA est inhibé. En outre, la libération du FNA (v. ci-dessus) et éventuellement d'une autre *hormone natriurétique* (ouabaïne?) stimule l'excrétion de NaCl et, par suite, **d'H_2O,** ce qui normalise le volume du CEC.



A. Régulation de l'équilibre hydro-électrolytique
1
Déficit d'eau
Osmolalité
Pression auriculaire
Soif
ADH
Réabsorption d'eau
Lobe postérieur de l'hypophyse
diminuée
Excrétion d'eau :
augmentée
2
Excès d'eau
Osmolalité
Réabsorption d'eau
3
Déficit de sel
Osmolalité
ADH
Diurèse aqueuse
Vol. plasmatique et pression sanguine
Rénine
Réabsorp-tion de Na+
Soif
Angiotensine II
Aldostérone
Corticosurrénale
Excrétion de sel et de l'eau
diminuée
augmentée
4
Excès de sel
Osmolalité
ADH
Soif
Rétention d'eau
Vol. plasmatique et pression sanguine
Pression auriculaire
ANP
Rénine
Réabsorp-tion de Na+

1 Diurèse et diurétiques

La diurèse est l'augmentation de **l'élimination** unnaire (> 1 mVmin env.) et peut avoir les causes suivantes :

• La **diurèse aqueuse** Une diminution de l'osmolalité du plasma et/ou une augmentation du volume sanguin réduisent le taux d'ADH, ce qui conduit à une excrétion *d'eau dite libre* (p 164).

• La **diurèse osmotique** apparaît lorsque des *substances non réabsorbables* sont filtrées dans le tubule (par ex le *manmtol* utilisé en thérapeutique) Pour des raisons osmotiques, elles fixent l'eau l'éliminant ensuite avec elles Ceci concerne aussi des substances réabsorbables comme le glucose lorsque leur capacité de reabsorption est dépassée du fait de concentrations plasmatiques très élevées (hyperglycémie) (p 158) La glucosune engendrée par le *diabète sucré* s'accompagne, de ce fait, d'une diurèse et, secondairement, d'une soif accrue C'est aussi le cas pour une bicarbonatune (p 176)

◆ Une **diurèse pressive** est consécutive à l'abolition de l'osmoldlite élevée de la médullaire rénale par l'augmentation de la perfusion de la médullaire liée en général à une élévation de la pression sanguine

• Les **diurétiques** (A) sont des médicaments qui provoquent une diurèse Ils agissent (hormis les *diurétiques osmotiques,* v. ci-dessus) en **inhibant la réabsorption du** NaCl *(lalidiurétiques),* ce qui entraîne, comme effet secondaire, une diminution de la réabsorption de l'eau Le but thérapeutique, chez des patients atteints par ex d'œdème ou d'hypertension, est de *réduire le volume extracellulmre* (VEC).

Bien qu'en principe, les diurétiques inhibent les processus de transport du NaCl dans l'ensemble de l'organisme, leur large « *spécifi lîe* » *rénale* est due au fait qu'ils agissent a partir de la lumière tubulaire ou ils sont fortement concentres par **sécrétion tubulaire** (p 160) et suite a la reabsorption de l'eau De ce fait, un dosage qui empêche tout effet systématique indésirable est suffisant

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (par ex l'acétazolamide) diminuent l'échange NaVH* et la reabsorption du HCO_3 dans le *îuhe proximal* (p 174 et ss) La diurèse escomptée est dans 1 ensemble faible, parce que, dans ce cas les portions tubulaires distales reabsorbent davantage de NaCl et que le TFG est diminue par le feedback tubuloglomerulaire (PTG, p 184) En outre, l'augmentation de l'excrétion de HCO_3 provoque une *acidose* métabolique En clinique, ces diurétiques sont tout au plus encore utilises dans le cas d'une thérapie simultanée contre **l'alcalose.**

Les **diurétiques de l'anse** (par ex. le furosémide et le bumétamde) sont très efficaces car ils inhibent le symport Na^+-2Cl -K^+ au niveau de la branche ascendante de l'once *de Henlé* (BSC, p 162 B6), ce qui, non seulement, diminue la reabsorption du NaCl, mais, en même temps, paralyse le «moteur» du mécanisme de concentration (p 166) Comme, parallèlement, le PTLP (p. 162, B7) diminue, la réabsorption paracellulaire de Ca^{2+} et de Mg^{2+} est inhibée Comme davantage de Na^+ parvient alors dans le tube collecteur, où il est également réabsorbé (p 181 B3), la sécrétion couplée de K^+ est accrue, ce qui entraîne une *perte de* K^+ qui, jointe à la *perte* simultanée *de H*,* provoque une *alcalose* hypokaliémique

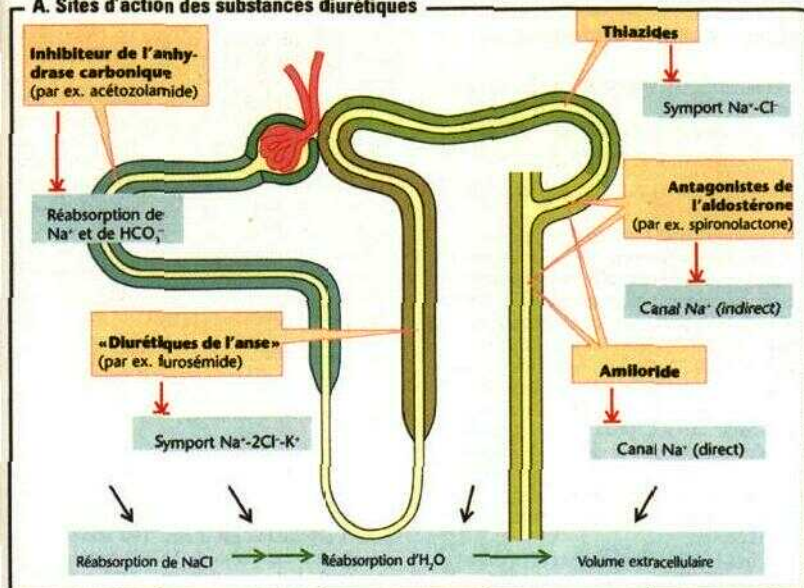
L inhibition du BSC par les diurétiques de 1 anse au niveau de la *ma<. ula densa* simule une lumière tubulaire vide de NaCl au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire, de sorte que par l'intermédiaire du FSR (p 184), le FTG est également augmente, ce qui favorise la diurèse

Les **thiazides** inhibent la réabsorption du NaCl, principalement au *niveau du tube distal* (TSC, p 162 B8) et provoquent, comme les diurétiques de l'anse, une *perte de* K^+ *et de* H^+ en aval, du fait de l'augmentation de la reabsorption du Na^+ qui s'ensuit

L'amiloride bloque les canaux Na^+ dans les cellules principales des *tubules jonctionnels* et du *tube collecteur,* ce qui entraîne une diminution de l'excrétion du K^+, c'est-à-dire que ce *diurétique « économise le K*»* Ceci est aussi observé avec les **antagonistes de l'aldostérone** (par ex la spironolactone) qui occupent les récepteurs cytoplasmiques de l'aldostérone.

Troubles de l'équilibre hydro-électrique

Un bilan hydro-électrique déséquilibré **(B** et p 170) ne modifie que le compartiment extracellulaire (CEC, **Bl,** 4) lorsque *Vosmolalité* est *normale.* Une *hyper-* ou une *hyposmolalité* du CEC modifient la distribution de $l'H_2O$ entre le CEC et le compartiment intracellulaire (CIC, **B2, 3,** 5, 6) Les exemples des **causes** de ces troubles sont répertoriés en B Les **conséquences** des troubles 1, 2 et 3 sont une *hypovolémie,* celles des troubles 3 et 5 un *œdème intracellulaire* (notamment œdème cérébral) et celles des troubles 4, 5 et 6 un *œdème extracellulaire* (œdème pulmonaire !).



B. Troubles de l'équilibre hydro-électrolytique

Vomissements, diarrhées, diurétiques, hémorragies, brûlures

Sudation, hyperventilation, diurèse osmotique, déficit en ADH (diabète insipide)

Vomissements, diarrhées, sudation, déficit en aldostérone

Insuffisance cardiaque, *maladies rénales*

Trop grande ingestion d'eau, trop forte sécrétion d'ADH, lavage d'estomac, perfusion de solutions glucosées

Ingestion d'eau salée, hormones stéroïdes, forte aldostéronémie, perfusion de solutions salines hypertoniques

Normal

1 Déficit volumique isoosmot.

2 Déficit d'eau

3 Déficit de sel

4 Excès volumique isoosmot.

5 Excès d'eau

6 Excès de sel

CEC

CIC

H_2O

Sel

Rein et équilibre acido-basique

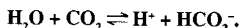
La sécrétion rénale **d'ions** *W* (A) sert principalement :
- à la reabsorption du bicarbonate filtre (B),
-à l'excrétion d'ions H^+ sous forme d'acides titrables (C) et
- au transport non ionique (NH,) de NH_4^+ **(Dl,** 2).

Elle a principalement lieu en deux endroits (A) :

1. De grandes quantités d'ions H^+ sont sécrétés dans la lumière du **tube proximal** (Al) et ceci par a) transport actif primaire par une *H*-ATPase* et b) transport actif secondaire par *antiport Na^+/H^+* électroneutre (transport de NHE3, p. 162). De ce fait, le *pH luminal* chute de 7,4 (filtrat) à 6,6 env. Pour chaque ion H^+ sécrété, il reste dans la cellule un ion OH- qui reagit avec le CO_2 pour former du HCO - (accéléré par AC", v. ci-dessous). Le HCO ⁻ quitte la cellule pour passer dans le sang où il capte un ion *W*. Pour chaque ions H^+ sécrété dans la lumière (et excrété), ce même ion disparaît du corps.

2. Dans le *tubule jonctionnel* et le **tube collecteur** (A2), des ions *W* sont sécrétés par les *cellules intermédiaires de type A* grâce à une *H^+/K^+-ATPase* et une *H^+-ATPase*, ce qui peut abaisser le pH luminal jusqu'à 4,5. En situation d'alcalose métabolique les *cellules intermédiaires de type B* peuvent sécréter du HCO- (A3).

L'anhydrase carbonique (AC) est une enzyme qui joue un rôle essentiel partout où des ions H^+ quittent l'un des côtés de la cellule et/ou le HCO, quitte l'autre côté, comme dans le rein (AC" dans le cytoplasme, AC^{IV} au niveau de la membrane luminale; **A, B, D),** l'estomac, l'intestin grêle, le canal pancréatique, les érythrocytes, etc. L'AC catalyse la réaction brute



$$H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-.$$

Habituellement, l'acide carbonique **(H_2CO_3)** est considéré comme un composé intermédiaire dans cette réaction, mais l'ion OH^- (au lieu de *Hfi)* peut aussi se lier à l'enzyme Ainsi, la réaction brute, ci-dessus, peut être dissociée en deux reactions : H,0 $\rightleftharpoons$ OH^- + *ffi* et OH + $CO_2 \rightleftharpoons HCO_3^-$

Réabsorption du bicarbonate (HCO_3^-; B). La quantité de HCO,- filtrée par jour est de 40 fois env. celle contenue dans le sang. Pour assurer l'équilibre acide-base (p. 138 et ss.), la reabsorption du HCO_3^- est indispensable. Les ions H^+ libérés dans le tube proximal (v. ci-dessus) réagissent avec 90% env. du HCO - filtré pour donner du CO_2 et de l'H_2O (B), réaction activée par l'AC^{IV} membranaire. Le CO_2 peut facilement diffuser dans la cellule, en empruntant éventuellement les canaux H_2O (AQP1, p. 166). Là, des ions H^+ et HCO, se forment à nouveau sous l'influence de l'AC"cytoplasmique (B). Les ions H^+ sont alors à nouveau libérés, alors que le HCO,- quitte la cellule du côté basolatéral par symport électrogène (hNBC = human Na^+-bicarbonat cotransporter ; **B)** qui cotransporte 1 Na^+ avec 3 HCO,- (et/ou 1 HCO,- + 1 CO_3^{2-} ?). Le HCO,- traverse donc la membrane cellulaire luminale sous forme de CO (force motrice : ΔP_{CO_2}), alors qu'il quitte la cellule sous forme de HCO,- (force motrice : surtout le potentiel de membrane).

Une **hypokaliémie** augmente le potentiel de membrane (rel de Nemst, p 32) et accélère le transport de HCO, , ce qui conduit à une sécrétion accrue d'H^+ et provoque une **alcalose hypokaliémique**

Excrétion urinaire des acides. Dans le cas d'une alimentation contenant env. 70 g de protéines par jour (p. 226), la production d'ions H^+ dans l'organisme est d'env. 190 mmol/j. Les principales sources sont l'HCl (à partir de l'arginine, de la lysine et de l'histidine), l'H SO (de la méthionine et de la cystine), H PO et l'acide lactique (= acides «fixes» qui, contrairement au CO_2, ne peuvent pas être éliminés par voie respiratoire). Env. 130 mmol/J d'ions H^+ sont utilisés pour la dégradation d'anions organiques (glutamate⁻, aspartate⁻, lactate-, etc.), d'où une **production nette d'ions H^+** d'env. 60 (40-80) **mmol/j.** Les ions H^+ sont certes déjà tamponnés lorsqu'il sont libérés, mais doivent être excrétés pour la régénération du tampon.

Le **pH urinaire** peut monter jusqu'à 8 env. dans les cas extrêmes (lors d'une importante excrétion de HCO,-), mais aussi tomber jusqu'à 4,5, ce qui signifie que la concentration urinaire max. en H^+ est de 0,03 mmol/1. Donc, pour un volume urinaire de 1,5 1/j, moins de 1 % seulement des ions H^+ produits sous forme libre peuvent être excrétés.

L'acidité dite **titrable** (80% de phosphate, 20% d'urate, de citrate, etc.) représente une forme importante d'élimination des ions H^+ (10 à 30 mmol/j) (Cl). Cette acidité est dite *titrable* car la quantité d'H^+ excrétés sous cette forme peut être déterminée par retitration de l'urine avec du NaOH jusqu'au pH plasmatique (7,4) (C2). Le **phosphate** (Pk_a = 6,8) est présent dans le sang (pH 7,4) à 80% sous forme d'HPO_4^{2-}, dans l'urine acide presque exclusivement sous forme d'$H_2PO_4^-$ (p. 380), c'est-à-dire que les ion H^+ sécrétés ont été tamponnés par l'HPO^{2-} filtré. Le phosphate non réabsorbé (= 5 à 20% de la quantité filtrée- c. 178) caote les ions H^+.

A. Sécrétion de H^+

Lumière
Sang
H^+-ATPase
H_2O
H^+
Na^+
H^+
H_2O
$OH^- + CO_2$
H^+
Transporteur NHE3
CA^{II}
HCO_3^-
Na^+
HCO_3^-
hNBC
H^+

1 Cellule tubulaire proximale

H^+-ATPase (?)
H_2O
H^+
K^+
H^+
$OH^- + CO_2$
H^+/K^+-ATPase
CA^{II}
Cl^-
HCO_3^-
HCO_3^-
H^+

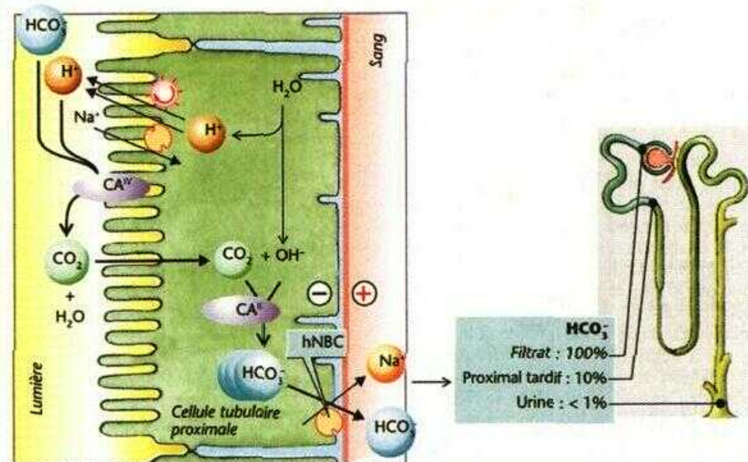
2 Cellule intermédiaire de type A

HCO_3^-
H^+
Cl^-
Na^+

3 Cellule intermédiaire de type 3

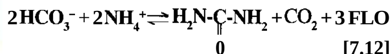
Valeur de pH
Filtrat : 7,4
Proximal tardif : 6,6
Urine min : 4,5
Urine max : 8,2

B. Réabsorption du HCO_3^-



pour moitié dans le tube proximal (pH 7,4 => env. 6,6), le reste dans le tube collecteur (pH 6,6 => 4,5 ; **Cl).** Lors d'une *acidose,* l'excrétion de phosphate, mobilisé à partir des os, est augmentée. L'augmentation de l'excrétion d'ions H^+ qui en résulte précède une augmentation de la formation de NH/ (v. ci-dessous).

Pour un apport nutritionnel normal, l'excrétion **d'ions ammonium** (NH/; **D)** est de 25 à 50 mmol/j et représente une mesure *indirecte* d'une autre importante forme d'excrétion d'*H^+*. Cependant NH/ n'est pas un acide titrable. NH, $\rightleftharpoons$ NH/, contrairement à $HPO_4^{2-} \rightleftharpoons$ H,PO/, n'exerce pas d'effet tampon dans l'organisme du fait de la valeur élevée de son Pk , d'env. 9,2. Ce rôle «indirect» repose sur une **coopération entre foie et rein.** Pour une alimentation normale en protéines, le métabolisme des acides aminés produit des ions HCO/ et NH $^+$ en quantité approximativement équimoléculaire (env. 700 à 1000 mmol/j). La majorité de ces composés est utilisée pour la *formation* (ATP dépendante) *d'urée* dans le **foie (Dl) :**



$$2HCO_3^- + 2NH_4^+ \rightleftharpoons H_2N\text{-}\underset{\|}{C}\text{-}NH_2 + CO_2 + 3\,FLO$$
$$0 \qquad [7.12]$$

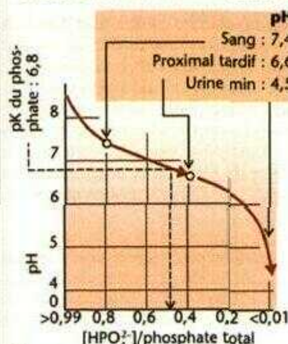
Ainsi, chaque NH/ transféré du foie au rein et éliminé de l'organisme par l'urine épargne un ion HCO,~ qui peut tamponner un H^+, ce que l'on appelle «excrétion indirecte d'H^+» **(Dl).** Pour l'exportation du NH/ vers le rein, celui-ci est, en grande partie, incorporé à la **glutamine** au niveau des hépatocytes et seule une petite fraction parvient au rein sous forme de NH libre. (Une concentration plasmatique élevée en NH, $\rightleftharpoons NH_4^+$ est toxique.)

Dans le **rein,** la glutamine pénètre dans les cellules du *tube proximal* par symport avec le Na^+, puis est scindée en NH/ et glutamate$^-$ (= glu$^-$) par les *glutaminases* mitochondriales. Glu est à nouveau métabolisé en 2-oxoglutarate (= α-cétoglutarate^{2-}) par une *glutamate déshydrogénase,* avec production d'un deuxième NH/ (D2). Le NH/ ainsi formé peut parvenir dans la lumière par deux voies : 1. Il est dissocié en NH_3 et H^+ dans la cellule tubulaire et le NH, peut, en grande partie, diffuser (sous forme «non ionique») dans la lumière, où il se réassocie avec les ions H^+ sécrétés séparément. 2. NH/ est sécrété, sous forme ionique (à la place **d'***H^+*), par l'intermédiaire d'un transporteur NHE3. Parvenu au niveau du segment épais ascendant de *l'anse de Henlé* (D4), le NH $^+$ est reabsorbé (à la place de K^+) sous forme d'ion par le transporteur BSC et reste dans la *médullaire rénale* où, à partir de l'anse de Henlé, il reintègre l'espace urinaire pour aboutir à une forte concentration ($NH_4^+ \rightleftharpoons NH_3 + H^+$) au voisinage de la papille (D3). Alors que les ions H^+ sont transportés activement dans la lumière du *tube collecteur* (A2, **D4),** NH_3 y parvient par diffusion non ionique (D4). Le gradient de NH nécessaire à ce passage resuite du fait que la concentration en NH, dans la lumière est, du fait du pH très bas dans ce segment, nettement inférieure à celle du NH, dans l'interstitium.

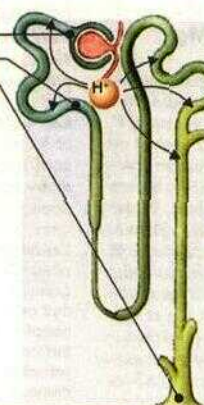
Troubles de l'équilibre acide-base (p. 142 et ss.). Lors d'une **acidose métabolique,** d'origine non rénale, l'excrétion de NH/ peut atteindre 3 fois la normale en 1 à 2 jours. Ceci repose sur une augmentation parallèle **de** la formation de glutamine hépatique (aux dépens de celle de l'urée, v. ci-dessus) et de l'activité de la glutaminase dans le rein. Lors d'une **alcalose métabolique chronique,** on note, à la fois, une diminution de la production rénale de NH/ et de la sécrétion d'H^+ ; simultanément, la quantité de HCO_3^- filtré augmente (concentration plasmatique augmentée, p. 144) ce qui entraîne une excrétion fortement accrue de HCO, jointe à une diurèse osmotique (p. 172). Pour la **compensation de troubles** d'origine **respiratoire** (p. 114), il est important qu'une P_{CO} plasmatique élevée (ou, selon le cas, réduite) induise une augmentation (ou une diminution) de la sécrétion de H^+ et ainsi, également de la reabsorption de HCO,-.

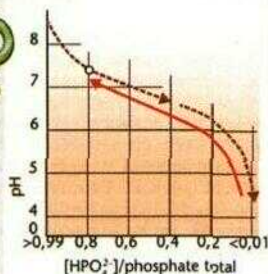
Enfin, le trouble primaire peut être localisé dans le rein **(acidose rénale),** ce qui est généralement le cas lors d'une *insuffisance rénale* qui provoque une acidose consécutive à une excrétion diminuée de H^+ ou peut être un défaut isolé : lorsque la sécrétion proximale de H^+ esl perturbée, une grande partie du HCO- filtre échappe à la réabsorption *(acidose rénale tubulaire proximale)* ; lorsque la sécrétion de H^+ dans le tube collecteur est perturbée, l'urine ne peut être suffisamment acidifiée (maigre un pH > 6), ce qui entrave l'excrétion d'acide titrable et de NH/ *(acidose rénale tubulaire distaie).*

C. Excrétion de l'acidité titrable



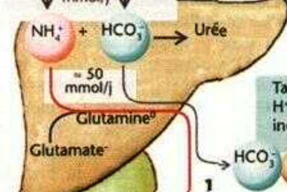
1
Excrétion de H^+ avec le phosphate (acidité titrable)

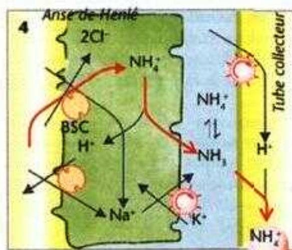




2
La retitration avec du NaOH détermine la quantité d'ions H^+

D. Sécrétion et excrétion de $NH_4^+ \rightleftharpoons NH_3$

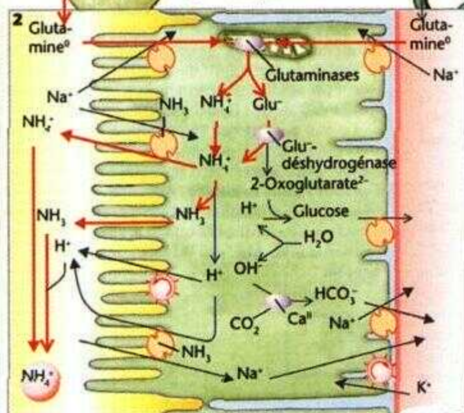




Sécrétion de $NH_3 \rightleftharpoons NH_4^+$

Cortex : < 1 mmol/l $NH_3 \rightleftharpoons NH_4^+$

Tube proximal



3

Médullaire : 10 mmol/l $NH_3 \rightleftharpoons NH_4^+$

Excrétion : 25 – 50 mmol/j $NH_3 \rightleftharpoons NH_4^+$

Réabsorption et excrétion du phosphate, du Ca^{2+} et du Mg^{2+}

Phosphate. Pour une concentration plasmatique de phosphate normale, de 0,8 à 1,4 mmol/1, env. 150 à 250 mmol de phosphate inorganique, $\mathbf{P_i}$ ($HPO_4^{2-} \rightleftharpoons H_2PO_4^-$) sont filtrés par jour et en majeure partie reabsorbés. *L'élimination fractionnelle* (Al), qui varie de 5 à 20%, assure l'équilibre du bilan 1. du P_i lui-même, 2. des ions H^+ et 3. du Ca^{2+}. Un *excédent de P* (dans le plasma) accroît l'excrétion du P_i, un déficit de P la freine. De même, une *acidose* provoque une phosphaturie et augmente ainsi l'excrétion d'ions H^+ (acidité titrable ; p. 174 et s.), et ceci est valable pour d'autres causes de phosphaturie. Une *hypocalcémie* et la *parathormone* augmentent également l'excrétion de P_i (A3 et p. 290 et s.).

La *réabsorption* du P_i a lieu dans le *tube proximal* (A2,3). Ici, la membrane luminale dispose d'un *cotransporteur* Na^+-P_i (type NaP_i-3) qui prend aussi en charge HPO_4^{2-} ou $H_2PO_4^-$ et assure la réabsorption active secondaire de Na^+ avec P (dans le rapport de 3:1 ?) (p. 26 et s.).

Une implantation accrue de transporteurs NaP_i-3 répond à un déficit de P , à une hypercalcémie et à un taux réduit de PTH, alors qu'un excédent de P, une acidose et une forte sécrétion de PTH provoquent l'**internalisation** (down-regulation) puis la destruction lysosomale des NaP_i-3 (A3)

Calcium (p. 36). L'équilibre du Ca^{2+} est essentiellement réglé (contrairement à celui du Na^+) par l'absorption intestinale du Ca^{2+} (p. 290 et s.), cependant le rein y est associé en tant qu'organe d'excrétion. La *concentration plasmatique totale* (= calcium lié + Ca^{2+} ionisé) est en moyenne de 2,5 mmol/1. Env. 1,3 mmol/1 sont à l'état de Ca^{2+} ionisé (= 2,6 meq/1), 0,2 mmol/1 sont liés (à du phosphate et du citrate, etc.) et le reste, env. 1 mmol/1, est lié à des protéines plasmatiques et n'est donc pas filtrable (p. 154). L'*'élimination fractionnelle du Ca^{2+}* (EF) dans l'urine est de 0,5 à 3 % (Al).

Le *site de réabsorption* du Ca^{2+} est l'ensemble du néphron (Al, 2). Environ 60% de la quantité filtrée sont réabsorbés dans le *tube proximal* et 30 autres % dans la branche large ascendante de *Y anse de Henlé* par voie paracellulaire, donc passivement (A4a et p. 163, **B5,** B7). Une grande partie de la force servant à ce transfert est le potentiel transmembranaire luminal positif (PTLP). Comme celui-ci est dépendant de la réabsorption de NaCl dans la branche ascendante de l'anse de Henlé, les *diurétiques de l'anse* (p. 172) y inhibent la reabsorption du Ca^{2+}. A *ce niveau,* comme dans le tube distal, *la PTH stimule la réabsorption du Ça²** qui se fait alors par voie transcellulaire active (A4b) : entrée passive dans la cellule par les canaux Ca^{2+}, du côté luminal, sortie active a) par une Ca^{2+}-ATPase (transport actif primaire de Ca^{2+}) et b) grâce à l'antiport $3Na^+/1Ca^{2+}$ (transport actif secondaire de Ca^{2+}). *L'acidose* inhibe la réabsorption du Ca^{2+} pour des raisons non élucidées.

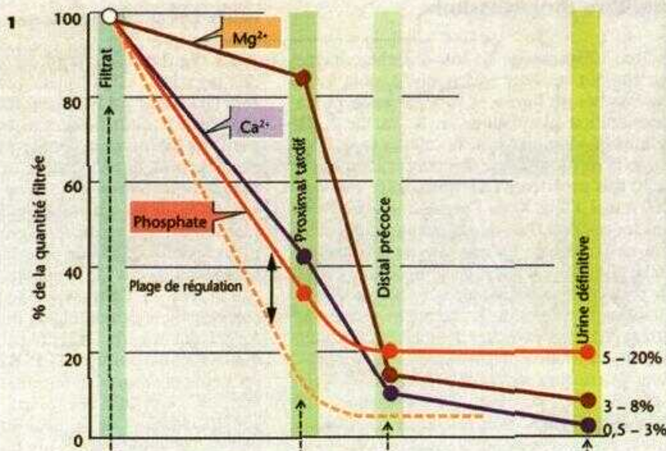
Les **calculs urinaires** les plus fréquents sont formés de *phosphate de calcium* ou *d'oxalate de calcium.* Lorsque le Ca^{2+}, le P ou l'oxalate sont élevés, le produit de solubilité est certes dépassé, cependant, des complexeurs du calcium (le citrate, par ex.) et des inhibiteurs de la cristallisation (la néphrocalcine, par ex) permettent, normalement, un certain niveau de sursaturation de l'urine Lorsqu'ils font défaut, ou bien si l'urine est fortement concentrée en Ca^{2+}, en $\mathbf{P_i}$ et en oxalate (ce qui est la cas lors d'une forte antidiurese !), des calculs unnaires peuvent se former.

Dans le plasma, le **magnésium** (0,7 à 1,2 mmol/1) est en partie lié aux protéines, ce qui fait que sa concentration dans le filtrat n'est que de 80% de la concentration plasmatique. L'*élimination fractionnelle du Mg^{2+}* (EF_{Mg}) est de 3 à *S %* (Al, 2), cependant, contrairement au Ca^{2+}, seulement 15 % de la quantité filtrée sont prélevés dans le *tube proximal.* Env. 70 % du Mg^{2+} sont reabsorbés par voie paracellulaire dans la branche épaisse ascendante de 1'*'anse de Henlé* (A4 et p. 163, B5, B7). 10% supplémentaires sont réabsorbés dans le tube distal par voie transcellulaire (A4b), vraisemblablement comme le Ca^{2+} (v. ci-dessus).

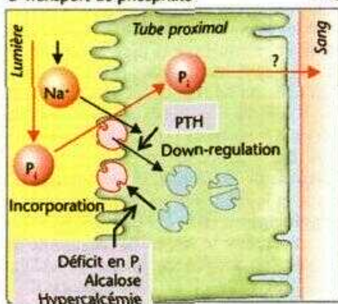
L'hypermagnésémie, l'hypercalcémie, l'hypervolémie 'et les diurétiques de l'anse (v. ci-dessus) augmentent l'excrétion du Mg^{2+}, alors que les déficits volumiques, de Ca^{2+} et de Mg^{2+}, ainsi que la PTH et d'autres hormones qui agissent au niveau de la branche ascendante épaisse de l'anse de Henlé, inhibent son excrétion.

Le rein possède des **récepteurs** des cations diva lents comme le Ca^{2+} et le Mg^{2+} (p 36) Leur activation inhibe, entre autres, la réabsorption de NaCl dans l'anse de Henlé, ce qui (de façon similaire aux diurétiques de l'anse) diminue la force permettant la réabsorption paracellulaire des cations et de ce fait inhibe la réabsorption de Mg^{2+} qui est très importante dans ce segment.

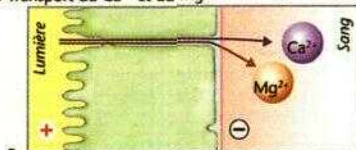
A. Réabsorption du phosphate, du Ca⁺ et du Mg^{2+}



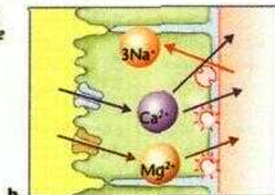
3 Transport de phosphate



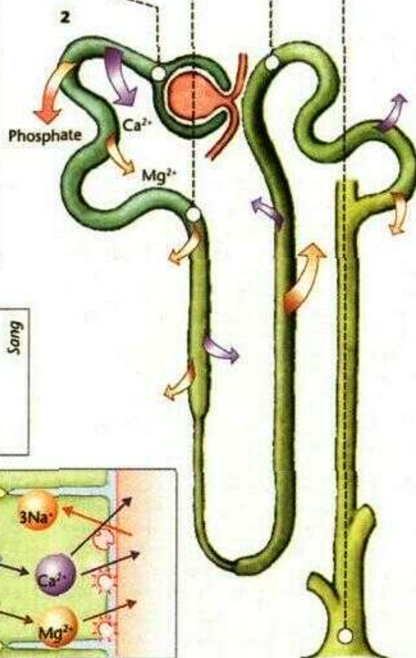
4 Transport du Ca^{2+} et du Mg^{2+}



Tube proximal et branche large ascendante de l'anse de Henlé



Tube distal



Équilibre du potassium

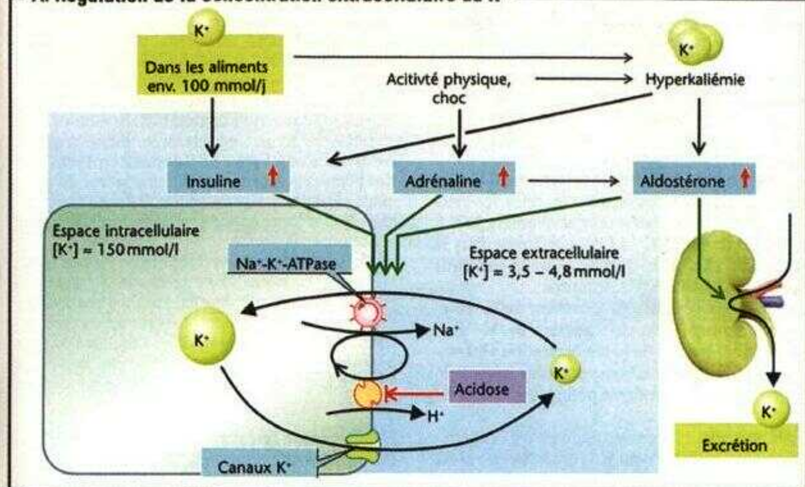
Environ 100 nunol de **K^+** sont absorbés chaque jour *(besoin minimal :* 25 mmoVj), dont 90% sont excrétés par *Yurine* et 10% par les fèces. La concentration plasmatique en K^+ est de 3,5 à 4,8 mmol/1, alors que dans les cellules (sous l'action de la Na^+-K^+-ATPase) la concentration en **K^+** est 30 fois supérieure (A); ainsi, 98% env. des 3000 mmol d'ions K^+ de l'organisme se trouvent dans les cellules. Bien que la fraction extracellulaire ne représente qu'env. 2% de la quantité totale, elle n'en est pas moins importante car a) elle règle le bilan potassique et b) des variations relativement faibles du K^+ cellulaire (sortie ou entrée) peuvent provoquer d'énormes variations de la concentration plasmatique en K^+ (notamment des risques de troubles du rythme cardiaque!). De ce fait, la régulation de l'homéostasie du K^+ doit assurer sa *distribution entre le compartiment intracellulaire (CIC) et le compartiment extracellulaire (CEC),* ainsi que *Y équilibre entre l'absorption et l'excrétion.*

La concentration du K^+ extracellulaire peut être **réglée en aigu** par **un déplacement des ions K^+** entre le CEC et le CIC (A). Ce processus relativement rapide empêche ou freine par ex. une augmentation dangereuse de K^+ dans le CEC (hyperkaliémie) lorsque d'importantes quantités de K^+ sont apportées de l'extérieur (alimentation) ou libérées dans l'organisme (par ex. par une hémolyse soudaine). Ce déplacement des ions K^+ est principalement sous *contrôle hormonal.* Ainsi, la sécrétion postprandiale **d'insuline** stimule la Na^+-K^+– ATPase et distribue ainsi le K^+ ingéré (aliments animaux et végétaux) aux cellules de l'organisme. Il en est de même dans le cas de l'hyperkaliémie indépendante de la nourriture qui, d'elle-même, active la sécrétion d'insuline. De façon analogue, **l'adrénaline** augmente l'absorption cellulaire du K^+, surtout lors de l'exercice musculaire et suite à un choc car durant ceux-ci le taux plasmatique de K^+ s'élève. L'augmentation du taux d'adrénaline dans ces deux situations assure le retour du K^+ dans telles ou telles autres cellules. *L'aldostérone,* également, élève la concentration intracellulaire du K^+ (v. ci-dessous).

Les **variations de pH** influencent les mouvements du K^+ entre le plasma et les cellules (A) du fait, notamment, qu'une alcalose accélère l'antiport Na^+/H^+, alors qu'une acidose le ralentit (A). Il en resuite que l'acidose diminue l'entrée de Na^+, ralentit la Na^+-K^+-ATPase et accroît la concentration extracellulaire du K^+ (très fortement lors de l'acidose métabolique : de 0,6 mmol/1 pour une chute de pH d'une unité). Les alcaloses entraînent une hypokaliémie.

La **régulation de fond** du bilan potassique de l'organisme est principalement assurée par le **rein** (B). Le K^+ est librement filtré au niveau du glomérule et normalement réabsorbé en grande partie *(réabsorption* nette); mais la quantité excrétée peut, le cas échéant, dépasser la quantité filtrée *(sécrétion* nette, v. ci-dessous). Environ 65% de la quantité de K^+ filtrée sont reabsorbés le long du *tube proximal* (donc le même pourcentage que pour le Na^+ et l'H_2O), indépendamment de l'apport de K^+ **(Bl** et p. 157, col. 2). Ce transport se fait en majeure partie par voie paracellulaire, donc *passivement.* Le solvent drag (p. 24) et le potentiel transépithétial luminal positif (PTLP, Bl et p. 162) dans les segments moyen et terminal du tube proximal, en constituent les forces vectrices. 15% supplémentaires de la quantité de K^+ filtrée quittent la lumière tubulaire par voie trans- et paracellulaire, au niveau de *l'anse de Henlé* (B2). La quantité de K^+ excrétée est déterminée dans le *tubule joncïionnel* et le *tube collecteur :* suivant les besoins, la réabsorption du K^+ peut se poursuivre, ou bien il peut y être sécrété. Lors d'un *apport élevé de K^+*, l'élimination fractionnelle du K^+ (EF_k) peut largement dépasser les 100% dans les cas extrêmes et, en cas de *déficit de K^+* diminuer jusqu'à un minimum de 3 à 5 % (B).

Mécanismes cellulaires. Les tubules jonctionnels et le tube collecteur disposent de **cellules principales** (B3) qui peuvent réabsorber le Na^+ et sécréter le K^+. Le K^+ accumulé dans la cellule (au moyen de la Na^+-K^+-ATPase) peut quitter celle-ci par des *canaux K^+* des deux côtés de la cellule, où le gradient électrochimique du K^+ *est* déterminant pour la sortie du K^+. De plus, sur la membrane cellulaire luminale des cellules principales, il y a des *canaux Na^+* à travers lesquels le Na^+ peut diffuser de la lumière jusque dans la cellule (p. 162). Cette entrée dépolarise la membrane luminale à env. - 20 mV, alors que la membrane basolatérale garde son potentiel de repos normal d'env. - 70 mV (B3). Il en résulte une force motrice plus importante (E_m - E_K; p. 32) pour la sortie du K^+ du côté de la lumière que du côté opposé ; celle-ci favorise la sortie de K^+ dans la direction de la lumière (il y a sécrétion). C'est la raison principale du **couplage entre la sécrétion du K^+ et la réabsorption du Na^+** : plus la réabsorption de Na^+ est importante au niveau des cellules principales, plus la sécrétion de K^+ est élevée.



B. Réabsorption et sécrétion du K^+ dans le rein

PTLP

K^+ H_2O ?

1 Cellule tubulaire proximale

K^+
Filtrat : 100%
Proximal tardif : env. 35%
Distal précoce : env. 10-20%
Urine définitive : 3-200%

PTLP

2 Segment large ascendant de l'anse de Henlé

Sécrétion (avec aldostérone)

–20 mV –70 mV

Na^+ K^+

3 Cellule principale du tubule jonctionnel et du tube collecteur

Réabsorption (sans aldostérone)

H_2O Cl^- HCO_3^- HCO_3^- CA^{II} H^+/K^+-ATPase $OH^- + CO_2$ H^+ Na^+ K^+

4 Cellule intermédiaire de type A

D autre part 1 augmentation de la concentration de Na^+ dans la cellule suite a sa reabsorption semble ralentir 1 échange 3 Na^+/Ca^{2+} au niveau de la membrane basolaterale de la cellule ce qui élevé la **concentration intracellulaire en Ca^{2+}** qui est a 1 origine de 1 ouverture des canaux K du cote luminal

Les **cellules intermédiaires** de type A (B4) sont non seulement en mesure de sécréter les ions H^+ mais aussi de reabsorber activement le K*, au moyen de la *H /K ATPase* présente dans la membrane luminale comme c est le cas dans les cellules bordantes de 1 estomac

Facteurs modifiant la sécrétion de K^+ (C)

1. Une augmentation de 1 **apport de K** provoque une élévation de la concentration plasmatique et cellulaire du K qui en retour augmente la force motrice chimique pour la sécrétion de K^+

2 **pH sanguin** 1 alcalose augmente la concentration intracellulaire du K^+ (v ci dessus) alors que 1 acidose aiguë la diminue et en conséquence aussi dans les cellules rénales ce qui réduit 1 excrétion du K

Toutefois dans 1 acidose chronique 1 excrétion de K^+ continue de croître Ceci est du au tdit que a) 1 mhibition de la Na^+ K ATPase par 1 acidose diminue la réabsorption proximale du Na ce qui augmente le flux urmaire distal (v point 3) et que b) 1 hyperkaliémie provoque une libération d aldosterone (v point 4)

3. S il y a une augmentation de la vitesse **du** flux unnaire dans le tube Jonctionnel et le tube collecteur consécutive par ex a une augmentation de 1 apport en Na^+ a une diurèse osmotique ou a toute autre forme d inhibition antérieure de la reabsorption de Na le K excrète augmente (v par ex perte de K^+ lors de 1 administration de certains diurétiques p 173) L explication probable est que 1 excrétion de K est limitée par une concentration lummale donnée en K^+ donc qu un plus grand volume par unité de temps peut entraîner avec lui plus de K* dans le même temps

4 **L aldosterone** provoque une *rétention de Na^+* qui conduit a une *augmentation du volume extracellulaire* (p 184) a une *élévation* moderee de la *sécrétion de H* (le pH cellulaire augmente) et a une *excrétion accrue de K^+* De plus dans les cellules cibles elle augmente 1 activité Na K^+ ATPasique et entraîne a plus longue échéance par ex dans le cas d une adaptation au K* (v ci dessous) une augmentation du nombre de mitochondries

Mécanismes cellulaires La forte reabsorption de Na^+ est obtenue par une synthèse accrue de protéines de transport (AlPg aldosteron mduced proteins) (= *action d origine genomique* elle débute 1/2 heure a 1 heure après son induction et 1 effet maximal est atteint au bout de quelques heures) L aldosterone augmente la reabsorption du Na dépolarise de ce tait la membrane luminale (B3) et renforce ainsi la force motrice de la sécrétion de K* en augmentant en même temps la conductance au K grâce a 1 élévation du pH cellulaire Ces effets provoquent une sécrétion accrue du K II existe aussi une *ai tu n* très rapide (s a min) *non gefw nuque* de 1 aldosterone sur la membrane cellulaire dont le rôle n est pas élucide

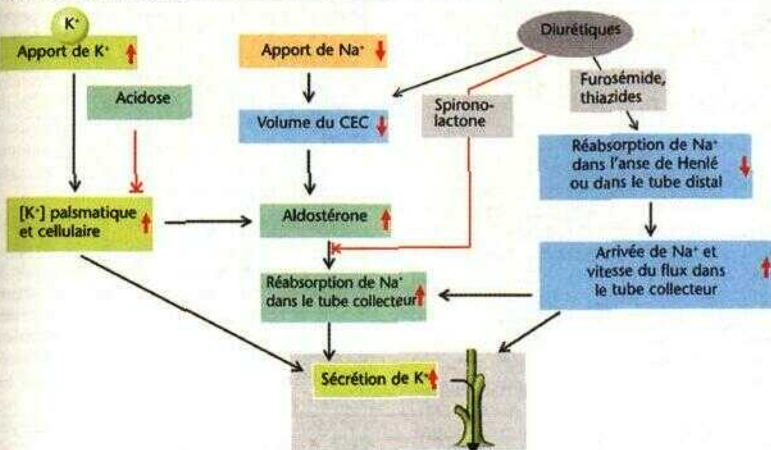
En cas d augmentation chronique de 1 apport en K la capacité du mécanisme excréteur du K augmente **(adaptation au K)** Même dans le cas d une fonction rénale réduite 1 appareil tubulaire restant encore fonctionnel assure par celte adaptation 1 équilibre du bilan potassique Par ailleurs dans ce cas plus du tiers de 1 excrétion du K peut être pris en charge par le colon

L aldosterone fait partie des **minerolocortico-** (stero)ides et est produite dans la *wne glomeruiee de la corticosurrénale (CS)* **(D** et p 294 et s) Son rôle essentiel est de régler le transport du Na* et du K^+ (v ci dessus) au niveau du rein de 1 intestin et d autres organes (D) La **sécrétion d'aldosterone** est stimulée par a) une *diminution du volume sanguin et de la pression sanguine* (par 1 intermédiaire de 1 *angiotensine II* p 184) et b) une *hyperkaliémie* (D) L ACTH stimule la synthèse d aldosterone (p 297 A) alors que 1 atnopeptine (ANP) inhibe sa libération (p 171 A4)

Des concentrations normales de **cortisol** un glucocorticoide ne peuvent agir sur le récepteur de 1 aldosterone que du fait qu il est transforme en cortisone par une *11 β hydroxystéroïde oxydoréductase* au niveau des cellules cibles de 1 aldosterone

L hyperaldosteromsme peut être d *origine pnmaire* (tumeurs de 11 CS produisant de 1 aldosterone *syndrome de Conn)* ou ÎÉ'(. *nuïcitre* (lors d insuffisance volumique p 184) I! s ensuit une rétention de Na accompagnée d une augmentation du volume extracellulaire et de la pression artérielle des pertes simultanées de K et une alcalose hypokaliemique En cas d **insuffisance surrenalienne** *{maladie d Addison)* 1 absence d aldosterone provoque une forte augmentation de i excrétion du Na ivec rétention du K* ce qui conduit associe a un déficit en glucocorticoides à une situation dont le pronostic est vital

C. Facteurs modifiant la sécrétion et l'excrétion du K^+



D. Libération, action et dégradation de l'aldostérone

Pression sanguine
Hyperkaliémie
ACTH
Rénine
v. tabl. suiv.
Angiotensine II
Atriopeptine
Zone glomérulée
Libération
Aldostérone
Corticosurrénale
Activité physique, stress
Adrénaline
Médullosurrénale
Rétention de Na^+ et excrétion de K^+ dans :
Glandes salivaires
Glandes sudoripares
Vésicule biliaire
Dégradation
Glucuronisation dans le foie
Excrétion
Bile
Fèces
Na^+
K^+
Rein
Côlon
CH_2OH
$C=O$
HO
HC
O

Rétroaction tubuloglomérulaire. Système rénine angiotensine

L appareil juxtaglomérulaire (AJG A) comprend a) les pailles de 1 *arteru I f afferente* (avec des cellules granulaires contenant de la renine et innervees p ir le sympathique) et de 1 *arteru 11 efférente* pioches du glo merule b) les cellules dites de la *macula dens* (MD) à 1 extrémité distafe du segment ascendant de i anse de Henle du même nephron et c) les cellules interstitielles extraglomérulaires *iP(lkissen* = coussinet polaire A)

L AJG est implique 1 localement dans la *rétro action (feedback) tuhuloglomerulaire* (FTG) **au** niveau du nephron isole par 1 intermédiaire **de** 1 angiotensine II (ATII) et 2 au niveau systé mique dans la formation de 1 ATII *systeme renine angiotensine* (SRA)

FTG La filtration glomerulaire représentant journelle ment 10 fois le volume extracellulaire global (p 168) 1 excrétion de sel et d eau doit etic ajustée précisément par rapport a 1 apport Pour diverses raisons le TFG du *nephrm iwîe (TGFN)* et donc aussi la quantité de NaCl qui est filtrée par unité de temps peuvent **changer brutalement** Si cette dernière est trop importante les mécanismes de reabsorptK n du NaCl situes distale ment risquent d être débordes avec de trop grandes pertes d H 0 et de NaCl dans 1 urine si elle est trop réduite on aura une rétention non désirée des deux sub stances Les quantités de NaCl et d H_2O reabsorbees dans le tube proximal déterminent la vitesse du flux de 1 urine tubulaire dans 1 anse de Henle Plus la réabsorp tion en amont a été faible plus le passage a travers 1 anse ascendante large est rapide et 1 urine d autant moins diluée a ce niveau (p 162) et plus la concentra tion en NaCl est élevée au niveau de la macula densa $[NaCl]_{MD}$ Si la $[NaCl]_{MD}$ devient trop élevée le TGF est réduit en 1 espace de 10 s par constnction de 1 art afférente et inversement (rétroaction négative) Le signal de transduction de $[NaCl]_{MD}$ sur la constnction n est pas connu cependant les *récepteurs ATII y* jouent un rôle essentiel

Un couplage trop ngide entre le TFGN et la $[NaCl]_{MD}$ par 1 intermédiaire du FTG serait toutefois fatal des 1 ins tant ou la $[NaCl]_{MD}$ s est modifiée suite a des **troubles chroniques** au niveau du pool du NaCl et donc aussi du volume extracellulaire (VEC) a long terme une aug mentation du VEC réduit la reabsorption proximale du NaCl ce qui augmente la $[NaCl]_{MD}$ entraînant une réduction du TFG et de ce fait le VEC va continuer d augmenter C est 1 inverse lorsque le VEC est insuffi sant Pour éviter ceci la *courbe reponse $[NaCl]_{MD}$/TFGN* est *décalée* dans un sens sous 1 action du N0 lorsque le VEC est trop élevé (le TFGN est accru pour une même $[NaCl]_{MD}$) et en sens inverse lors d une réduction du VEC par 1 intermédiaire de 1 ATII locale

SRA Lors d une chute aiguë de la près sion sanguine rénale moyenne en dessous de 90 mmHg env la libération de rénine est accrue par 1 intermédiaire des barorecepteurs rénaux et aussi de ce fait la concentration *plasmatique* **systémique** de *remne* La **rénine** est une pepti dase qui scinde 1 *angiotensine I* de son substrat 1 angiotensmogene (provenant du foie) Cette enzyme de conversion de 1 angiotensine *(angio tensine convertmg enzyme = ACE)* produite notamment dans le poumon détache deux acides aminés de 1 angiotensine I pour donner naissance (30 a 40 min après la chute de près sion sanguine) a 1 **ATII** (B)

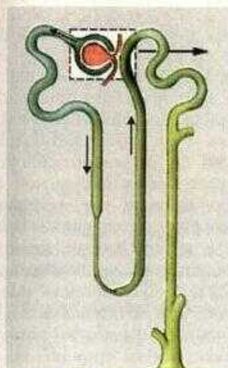
Régulation du SRA (B) Par 1 intermédiaire de récepteurs α_1 adrenergiques le seuil de près sion sanguine déclenchant 1 augmentation de la sécrétion de rénine peut être relevé la sécrétion de base de remne est augmentée par le biais des récepteurs β_1 adrenergiques Les deux *pnni i paux effecteurs du SRA* sont 1 **ATII** et 1 **aldosterone** dont la sécrétion par la corticosurrenale est stimulée par 1 ATII (v ci dessous) Ces deux hormones augmentent soit directement (rapide ment v ci dessous) soit indirectement (plus lentement v ci dessous) la remontée de la pression sanguine (B) ce qui par la suite nor malise la sécrétion de remne De plus 1 ATII et 1 aldosterone *inhibent* la sécrétion de remne (rétroaction négative)

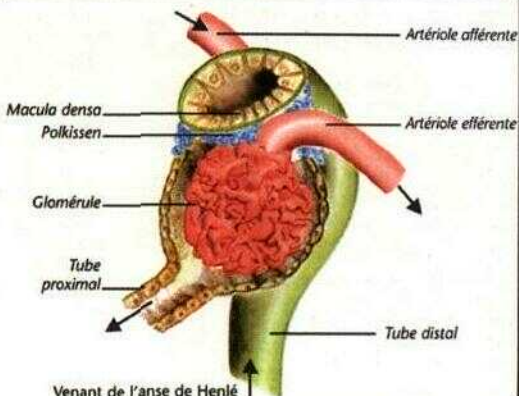
Une diminution de la pression artérielle moyenne dans *un* seul rein (par ex suite a une sténose de 1 artère rénale concernée) augmente également la libération de remne par ce rein ce qui conduit a une **hypertension** systemique dite **rénale**

En plus des **actions de l'ATII** sur la structure myocardique et vasculaire (surtout par le biais des récepteurs AI) on observe des *effets rapides* (e r) et des *effets lents* (e 1) (B)

- *Vaisseaux* 1 ATII est un très puissant *vaw constricteur et* de ce fait constitue une subs tance *pressive* qui agit via 1 endothelme sur les artenoles (e r)
- *SNC* 1 ATII agit également sur 1 hypothala mus et provoque ainsi une vasoconstriction par le biais d une stimulation du « centre > circula toire (e r) L angiotensine déclenche en outre une sécrétion accrue d ADH et le mécanisme de la soif au niveau de 1 hypothalamus et stimule le besoin de NaCl (e 1)
- *Rein* par son action vasoconstnctnce sur 1 artenole afférente et/ou efferente 1 ATII contribue de façon importante a la régulation de la perfusion du rein et du TGF (e 1 pour 1 au toregulation p 150) En outre 1 ATII stimule directement la reabsorption du Na^+ dans le tube proximal (e 1)
- *Surrénale* 1 ATII stimule la synthèse de 1 al dosterone au niveau du *cortex (e* 1 p 182) elle agit aussi sur la libération d adrénaline dans la *medulla* (e r)

A. Appareil juxtaglomérulaire





B. Système rénine-angiotensine

Brusque diminution : du volume plasmatique, de la pression sanguine

Libération de rénine

Volume plasmatique normalisé, pression sanguine normalisée

Rénine

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

Angiotensinogène

1 Asp 2 Arg 3 Val 4 Tyr 5 Ile 6 His 7 Pro 8 Phe 9 His 10 Leu

Angiotensine I

Enzyme de conversion

1 Asp 2 Arg 3 Val 4 Tyr 5 Ile 6 His 7 Pro 8 Phe

Angiotensine II

Besoin de sel ↑

Soif ↑

TFG et FSR ↓

Corticosurrénale

Aldostérone

Vasoconstriction générale

Diminution de l'excrétion de l'eau et du sel

Augmentation de l'apport en liquide et en sel

Vue d'ensemble

Le cœur propulse le sang à partir du ventricule gauche dans les vaisseaux artériels de la *circulation sy\témique (guindé circulation)* jusqu'aux vaisseaux capillaires périphériques. **Le** sang revient au cœur droit par le reseau veineux, puis il est à nouveau propulsé du ventricule droit vers le poumon d'où il revient au cœur gauche *(circulation pulmonaire* ou *petite circulation)* (A).

Le **volume** total **de** sang, de 4,5-5,5 1 (environ 7% de la masse corporelle maigre; Tabl. p. 88), se trouve à environ 80 % dans le *système à basse pression,* c'est-à-dire dans les veines, dans le cœur droit et dans les vaisseaux de la petite circulation (A, à gauche). Grâce à sa *grande extensibilité* et à *s,a forte capacité,* le système à basse pression sert de *réservoir de sang* et peut être mobilisé par constriction des veines (p. 218). Si l'on augmente la volémie globale (par ex. par une transfusion sanguine), plus de 99% du volume transfusé se répartit dans le système à basse pression et moins de 1 % dans le *système* artériel à *haute pression.* Inversement, une diminution de la volémie se traduit presque exclusivement par une réduction de volume du système à basse pression. Dans les conditions cardiaques et pulmonaires normales, la **pression veineuse centrale** (4-12 cm H.,0) est une mesure utile pour surveiller le volume sanguin.

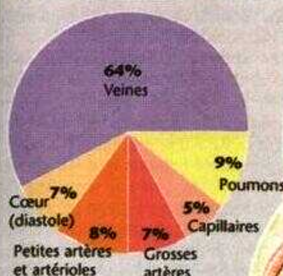
Le **débit cardiaque** (Qc) est le produit de la *fréquence cardiaque* par le *volume d'éjection systolique,* ce qui donne, environ 70 [min^{-1}] • 0,08 [1] c'est-à-dire **5,6 1/iiiin** (= 3,4 1/min par m^2 de surface corporelle) pour un sujet normal au repos. Une élévation de la fréquence et/ou du volume systolique peut augmenter considérablement le Qc.

Le Qc se partage entre plusieurs **organes** « placés en parallèle » sur la **circulation systématique** (A, valeurs de Q), compte tenu, d'une part, de *Y importance vitale* de chacun d'eux et, d'autre part, de leur *besoin instantané* (v. aussi p. 213A). Une irrigation suffisante du *cerveau* (environ 13 % du Qc de repos) est essentielle, non seulement du fait de son importance vitale, mais aussi parce qu'il est très sensible à un manque d'O_2 et, que les cellules nerveuses détruites ne peuvent être remplacées. De même, l'irrigation du *muscle cardiaque* par les artères coronaires (environ 4 % du Qc, au repos) ne doit pas chuter, car il en résulterait une défaillance de la pompe cardiaque et, par voie de conséquence, de celle de toute la circulation. Les *reins* reçoivent à peu près 20 à 25 % du Qc. Cette irrigation tout à fait exceptionnelle compte tenu de leur poids (seulement 5 % du poids corporel) s'explique par leur *rôle de contrôle* et *d'épuration.* En cas de choc circulatoire (p. 218), le débit rénal peut chuter en faveur d'un maintien de la circulation cardiaque et cérébrale. Lors d'un effort musculaire intense, jusqu'à 3/4 du $\dot{Q}$c peut irriguer les *muscles squelettiques.* Durant la digestion, le *tractus digestifreçoit* de même, une importante fraction de Qc. Il est donc évident que ces deux groupes d'organes ne peuvent recevoir simultanément un débit maximal de sang. L'irrigation de la *peau* (env. 10% du Qc, au repos) intervient principalement dans la *thermolyse.* Elle est augmentée lorsque l'organisme produit beaucoup de chaleur (travail corporel) et/ou lorsque la température ambiante est élevée ; au contraire, elle peut être réduite au profit des organes vitaux (pâleur, par ex. dans l'état de choc;p.218).

La **circulation pulmonaire,** quant à elle, reçoit l'ensemble du débit cardiaque car elle est « placée en série » sur la grande circulation (A). Les *artères pulmonaires* conduisent le sang veineux pauvre en 0 aux poumons où il s'enrichit en O_2 (« s'artérialise »). En outre, par les *artères bronchiques* une petite quantité de sang arténalisé vient de la grande circulation pour alimenter le tissu pulmonaire. Tout ce sang retourne au cœur par les *veines pulmonaires.*

La **résistance à l'écoulement** dans la petite circulation ne représente qu'une fraction de la *résistance périphérique totale (RPT)* dans la grande circulation, ce qui fait que le ventricule droit doit exercer une pression moyenne (env. 15 mmHg = 2 kPa) nettement plus faible que le ventricule gauche (100 mmHg = 13,3 kPa). Les petites artères et les arténoles sont les principaux responsables de la RPT dans la grande circulation (A, en haut à droite), d'où leur dénomination de *vaisseaux résistifs.*

A. Système cardiovasculaire



Répartition des volumes

Cerveau
$\dot{Q}$ = 13%
$\dot{V}O_2$ = 21%



Répartition des résistances dans la circulation corporelle

Poumons

Pression sanguine dans les a. pulmonaires : 25/10 mmHg (pression moy. 15 mmHg)

Pression sanguine aortique : 120/80 mmHg (pression moy. 100 mmHg)

Ventricule droit

Ventricule gauche

Circulation coronaire
$\dot{Q}$ = 4%
$\dot{V}O_2$ = 11%

Système à basse pression (réservoir)

Foie et tractus gastrointestinal :
$\dot{Q}$ = 24%
$\dot{V}O_2$ = 23%

Muscle squelettique :
$\dot{Q}$ = 21%
$\dot{V}O_2$ = 27%

Système à haute pression (irrigation)

Reins :
$\dot{Q}$ = 20%
$\dot{V}O_2$ = 7%

Peau et autres organes

$\dot{Q}$

Perfusion des organes en % du débit cardiaque ($\dot{Q}c$ au repos = 5,6 l/min pour 70 kg PC)

$\dot{V}O_2$

Consommation d'O_2 des organes en % de la consommation d'O_2 totale (consommation totale au repos = 0,25 l/min)

Réseau vasculaire et écoulement du sang

Dans le **système circulatoire** le sang est propulsé dans l'aorte à partir du ventricule gauche et revient au cœur droit par les *veines caves* qui aboutissent à l'oreillette droite (A). Dans ce circuit, la pression **sanguine moyenne** passe de 100 mmHg dans l'aorte à environ 2-4 mmHg dans les veines caves (A2), d'où une *différence de pression artério-veineuse* (AP) d'environ 97 mmHg (valeurs pour la circulation pulmonaire : p. 122). La loi d'Ohm de l'électricité (tension = puissance . résistance) peut s'appliquer à la circulation :

$\Delta P = \dot{Q} \cdot R$ (mmHg) [8.1]

où, $\dot{Q}$ = *flux sanguin total* (1. min'"[1]) **et R** = *résistance à l'écoulement.* La relation [8.1] s'applique aussi bien à la perfusion d'un organe (R = résistance de l'organe) qu'à la circulation systématique dans son ensemble où $\dot{Q}$ est l'équivalent du *débit cardiaque* (Qc ; p. 186) et R la résistance périphérique totale (RPT; au repos env. 18 mmHg • min • l^{-1}).

L'aorte et les **grosses artères** *répartissent* le sang vers la périphérie et exercent une *fonction Windkessel* sur le flux sanguin : leur paroi se distend durant la phase d'éjection (p. 190) sous l'effet de la forte pression systolique et, de ce fait, une partie du volume éjecté est emmagasiné dans la lumière ainsi élargie du vaisseau. Apres la fermeture de la valve aortique, la paroi se retracte et restitue l'énergie permettant au flux sanguin de progresser même durant la diastole. L'aorte et les artères transforment ainsi grâce à leur élasticité *(compilante* = $\Delta V/\Delta P_{tm}$; v. ci-dessous) le flux discontinu du sang puisé au niveau de la portion initiale de l'aorte en flux continu.

Vitesse d'écoulement V et **débit sanguin Q.** À partir d'une surface de section de 5,3 cm^2 pour l'aorte et de 20 cm^2 pour l'ensemble des artères qui en dérivent (AS), on peut déterminer, en tenant compte d'un Qc de 5,6 1/mm (= 93 cm^3/s) au repos, une *vitesse moyenne d'écoulement* V de 18 cm/s dans l'aorte et de 5 cm/s dans les artères (A3), sur toute la durée du cycle cardiaque Etant donné que l'aorte n'est approvisionnée avec du sang que lors de la phase d'éjection du ventricule gauche, V et Q sont nettement plus élevés au niveau de la racine de l'aorte durant cette phase (valeurs maximales, au repos V = 95 cm/s, Q = 500 cmVs).

D'après la **loi de Hagen-Poiseuille**

R = 8 • 1 • r|/(ir • r^4) [8.2]

la *résistance à l'écoulement* (R) dans un tube dépend de la *longueur du tube* (1), de la *viscosité* (η) *du liquide* (p. 92) et de la *puissance quatre du rayon interne du tube* (r^4). Ainsi une diminution de 16% du rayon (par ex. des artérioles) suffit pour doubler la résistance !

Les **petites artères** et les **artérioles** sont dans leur ensemble responsables de près de 50% de la RPT (*vaisseaux résistifs*; **Al** et p. 187 A), car leur rayon individuel relativement petit exerce sur la RPT une influence (R ~ 1/r*) nettement supérieure à celle de leur surface de section totale (R ~ r^2). La moindre modification du rayon de ces vaisseaux a un grand effet sur la RPT (p. 212 et ss.); il en résulte une chute considérable des *pressions sanguines* à ce niveau. Le diamètre de chaque artériole, et plus spécialement des **sphincters précapillaires** détermine également le flux sanguin dans les capillaires d'aval, c'est-à-dire la *distribution* du sang dans les capillaires et, par là même, l'importance de la surface d'échange.

Les **capillaires,** bien qu'ayant un rayon bien plus faible (donc une R plus élevée que les artérioles), ne participent que pour 27 % à la RPT car leur nombre est considérable (Al et p. 187 A). Les capillaires et les **veinules postcapillaires** sont le site d'échanges de liquides et de solutés entre le sang et l'espace extracellulaire; compte tenu de la très faible vitesse du sang à ce niveau (0,02-0,1 cm/s ; A3) et de leur *surface d'échange* considérable (environ 1000 m^2), ainsi que de l'extrême *mifueur de leur paroi,* ces vaisseaux sont bien adaptés à ce rôle d'échange. Cette minceur de la paroi est en relation avec le faible rayon de ces vaisseaux *(Laplace, v.* ci-dessous).

La *pression transmurale* P_{tm} [N/m^2], c'est-à-dire la différence de pression au niveau de la paroi d'un corps creux *(*= pression à l'intérieur de la paroi diminuée de la pression de l'environnement) correspond à la pression à laquelle la paroi doit résister. La *tension de la paroi* T [N/m] qui en résulte est déterminée par le *rayon intérieur* r [m] : **loi de Laplace.** Pour les *organes creux cylindriques* tels les vaisseaux sanguins :

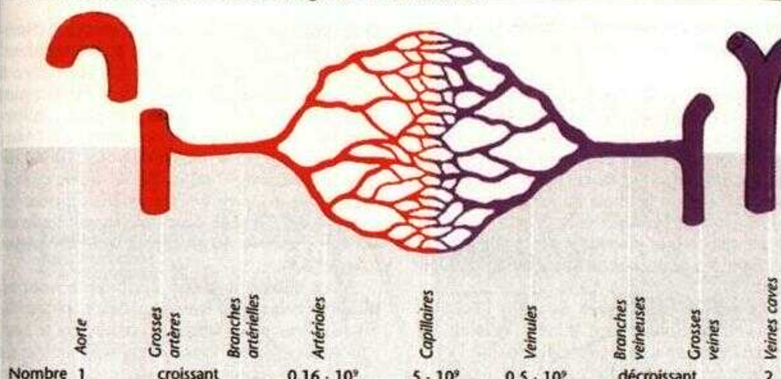
P_{tm} = T/r (ou encore P_{tm} = 2T/r) [8.3a/b]

Ici, T représente la tension totale de la paroi, quelle que soit son épaisseur. Une paroi épaisse résiste cependant mieux qu'une paroi fine à une P donnée Poui déterminer la tension S exercée sur la surface de section de la paroi (c'est-à-dire la sollicitation des éléments structurels en N/m^2), il faut tenir compte de l'épaisseur de la paroi, ce qui tait que la relation (8 3a/b) s'exprimera par ;

P = S w/r (ou encore P = 2S w/r) [8.4a/b]

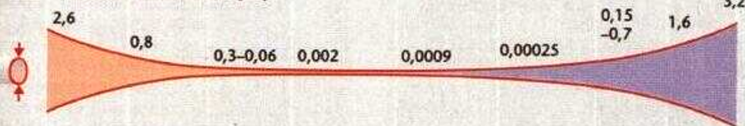
Les **veines** ont pour fonction de collecter le sang et de le ramener vers le cœur. Elles représentent une part essentielle du système à basse pression et, du fait de leur volume global considérable (A6), joue un rôle important comme **réservoir de sang** : *vaisseaux capacitifs* (p. 186).

A. Particularité des diverses catégories de vaisseaux

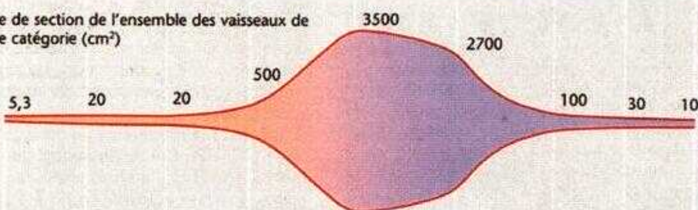


	Aorte	Grosses artères	Branches artérielles	Artérioles	Capillaires	Veinules	Branches veineuses	Grosses veines	Veines caves
Nombre	1	croissant		$0{,}16 \cdot 10^9$	$5 \cdot 10^9$	$0{,}5 \cdot 10^9$	décroissant		2
1 Part de la RPT		19%		47%	27%		7%		
2 Pression sanguine moyenne $\bar{P}$ (mmHg)		100	40		25	20			2–4
3 Vitesse moyenne d'écoulement $\dot{V}_A$ (cm · s^{-1})		18	5	1,5	0,02–0,1	1,0			6

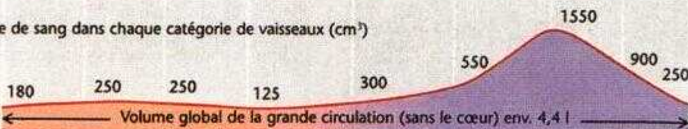
4 Diamètre des différents vaisseaux (cm)



5 Surface de section de l'ensemble des vaisseaux de chaque catégorie (cm^2)



6 Volume de sang dans chaque catégorie de vaisseaux (cm^3)



Phases du fonctionnement cardiaque (cycle cardiaque)

La fréquence cardiaque au repos est de 60-80/min. Les **quatre phases de l'activité** des ventricules se succèdent en moins d'une seconde (A) ; ce sont : la phase de mise en tension (I) et la phase d'éjection (II) de la *systole,* la phase de relaxation (III) et la phase de remplissage (IV) de la *diastole.* Ces phases mécaniques de l'activité cardiaque sont précédées par la stimulation électrique des oreillettes ou des ventricules selon le cas.

Les valves **cardiaques** assurent l'écoulement unidirectionnel dans le cœur, notamment des oreillettes vers les ventricules (phase IV) et des ventricules vers l'aorte ou l'artère pulmonaire selon le cas (phase II). Durant les phases 1 et III, toutes les valvules sont fermées (A, en haut). L'ouverture et la fermeture des valves dépendent des pressions de part et d'autre de celles-ci.

Cycle **cardiaque.** À la fin de la diastole ventriculaire (phase IVc), la dépolarisation du nœud sinusal (début de l'onde P de l'ECG; Al, phase IVc et p. 196 et ss.) provoque la contraction des oreillettes (A4, phase IVc), puis l'excitation atteint les ventricules (complexe QRS de l'ECG). La pression ventnculaire augmente (A2, en bleu) et dépasse celle des oreillettes, ce qui provoque la fermeture des valves à cuspides (mitrale et tricuspide). La diastole prend fin à ce moment : le volume ventriculaire en fin de diastole ou *volume télédiastolique* (V_{TD}) au repos est en moyenne de 120 ml environ (A4), plus précisément 70 ml/m^2 de surface corporelle (SC).

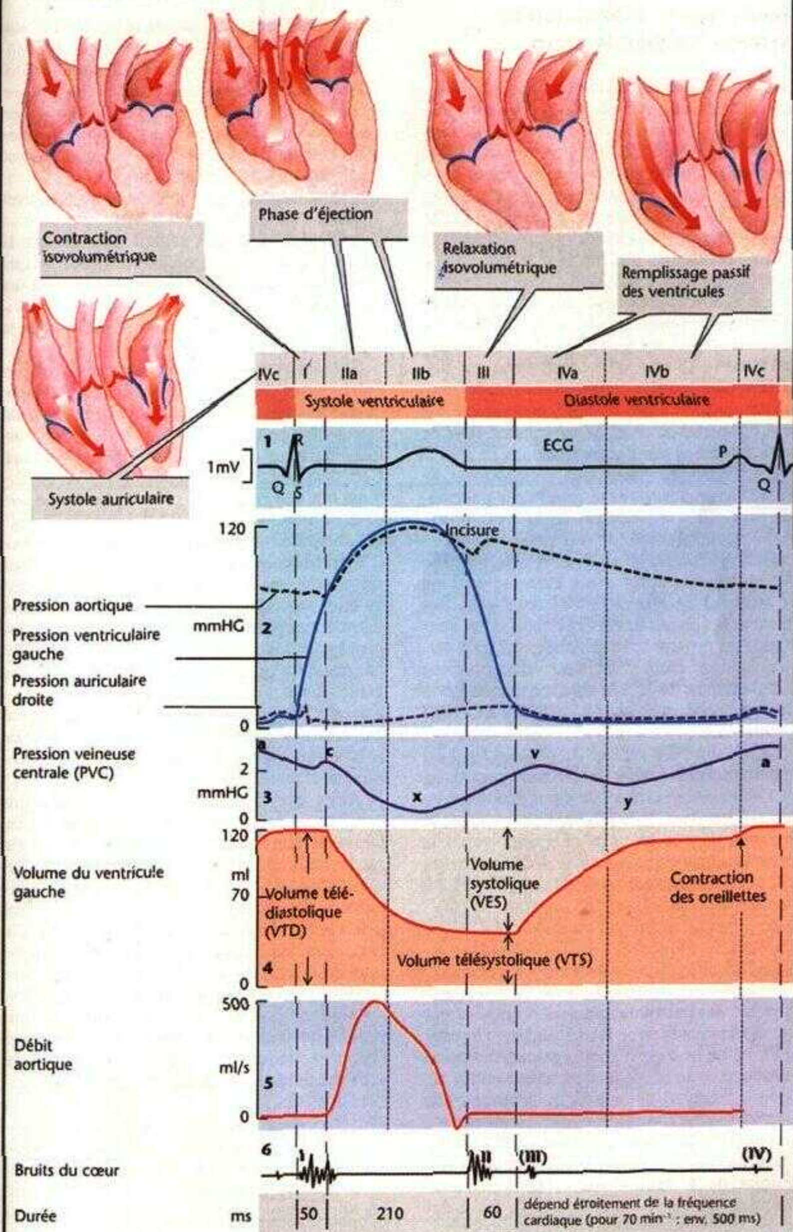
C'est alors que débute la **phase de mise en tension** (phase I, env. 50 ms) pendant laquelle les ventricules se contractent (toutes les valves étant fermées : *contraction isovolumétrique ; 1" bruit du cœur,* A6) ; la pression monte alors très rapidement (A2, en bleu). Quand la pression dans le ventricule gauche dépasse la pression aortique au-delà de 80 mmHg (ou pour le ventricule droit celle de l'artère pulmonaire au-delà de 10 mmHg environ), les valves sigmoi'des (aortique et pulmonaire) s'ouvrent (A2).

Ceci marque le **début de la phase d'éjection** (phase II, au repos env. 210 ms) durant laquelle les pressions dans le ventricule gauche et l'aorte atteignent un maximum d'environ 120 mmHg (= pression systolique). En début de phase (lia) la plus grande fraction du volume systolique (V_s) est expulsée rapidement (A4) et la vitesse d'écoulement au niveau de la racine de l'aorte atteint un maximum (A5). Par la suite, l'excitation du myocarde cesse (onde T de l'ECG, **Al)** et la pression ventriculaire commence à diminuer (le reste du V_s est évacué plus lentement, phase IIb) pour finalement devenir inférieure à celle de l'aorte et à celle de l'artère pulmonaire selon le cas, ce qui entraîne (peu après) la fermeture des valves sigmoïdes *(2e bruit du cœur,* A6). Au repos, le V_s est en moyenne de 80 ml (plus précisément 47 ml/m^2 de SC) et, de ce fait, la *fraction de sang éjectée* (= V_s/V_{TD}) est au repos de 0,67. Il reste donc dans le ventricule un volume d'environ 40 ml appelé volume *tétésystohque* (A4),

Alors débute la phase diastolique avec sa **phase de relaxation** isovolumétrique (phase III, 60 ms). Pendant ce temps, les oreillettes se sont à nouveau remplies sous l'effet prépondérant de l'aspiration réalisée par *Y abaissement du plancher valvuîaire* dû à l'éjection ventriculaire (chute de la *pression veineuse centrale* (PVC) de c à *x;* A3). La pression ventriculaire chute brusquement (A2) et la pression auriculaire s'est élevée durant ce temps (onde *v* de la PVC), ce qui entraîne la reouverture des valves à cuspides.

La **phase de remplissage** (phase IV, au repos env. 500 ms) débute alors. Le sang s'écoule très rapidement des oreillettes dans les ventricules (chute *y* de la PVC ; A3) de sorte que ceux-ci (à fréquence normale) se remplissent à 80% en seulement le quart de la durée de la diastole (phase de remplissage rapide, [IVa] ; A4). Puis le remplissage se ralentit (IVb), et finalement les oreillettes se contractent (phase IVc et onde *a* de la PVC ; A2, 3). Pour une fréquence cardiaque normale, la contraction des oreillettes intervient pour environ 15 % dans le remplissage des ventricules. À fréquence cardiaque plus élevée la durée du cycle cardiaque est diminuée, principalement aux dépens de la diastole, et de ce fait la contraction auriculaire participe quantitativement davantage au remplissage ventriculaire.

L'activité intermittente du cœur produit une **onde pulsatile** (ou de pression), qui s'étend à travers le réseau artériel avec une certaine vitesse : *vitesse pulsatile* (aorte 3-5 m/s, artère radiale 5-12 m/s). Celle-ci est notablement plus élevée que la vitesse du flux sanguin qui est au maximum de 1 m/s dans l'aorte, et d'autant plus grande que les parois des vaisseaux sont rigides.


A. Phases d'activité du cœur (cycle cardiaque)
Phase d'éjection
Contraction isovolumétrique
Relaxation isovolumétrique
Remplissage passif des ventricules
Systole auriculaire
IVc
I
IIa
IIb
III
IVa
IVb
IVc
Systole ventriculaire
Diastole ventriculaire
1
R
ECG
P
1mV
Q
S
Q
120
Incisure
Pression aortique
Pression ventriculaire gauche
mmHG
2
Pression auriculaire droite
0
Pression veineuse centrale (PVC)
a
c
v
a
2
mmHG
3
x
y
0
120
Volume du ventricule gauche
ml
70
Volume télé-diastolique (VTD)
Volume systolique (VES)
Contraction des oreillettes
Volume télésystolique (VTS)
4
0
500
Débit aortique
ml/s
5
0
6
Bruits du cœur
I
II
(III)
(IV)
Durée
ms
50
210
60
dépend étroitement de la fréquence cardiaque (pour 70 min⁻¹ : env. 500 ms)

Formation et conduction de l'excitation dans le cœur

Le cœur comporte des cellules (fibres) musculaires qui produisent et propagent des impulsions *(système de formation et de conduction de l'excitation),* ainsi que des cellules qui répondent à ces impulsions par une contraction *(travail du myocarde).* La genèse de l'excitation siège dans l'organe lui-même contrairement à ce qui se passe pour le muscle squelettique : on parle de rythme spontané ou **d'autonomie** du cœur. D'un point de vue fonctionnel, le myocarde - auriculaire et ventriculaire — est un syncitium, c'est-à-dire que les cellules ne sont pas isolées les unes des autres, mais reliées entre elles par des *gap junctions* (p. 16 et s.). Une excitation qui naît quelque part dans les oreillettes ou dans les ventricules, conduit à une contraction complète des deux oreillettes ou des deux ventricules, selon le cas *(contraction par tout ou rien).*

L'excitation du cœur naît normalement au niveau du *nœud sinusal* qui constitue le **pacemaker du cœur.** La **propagation de l'excitation** (A) s'étend à partir de ce point aux deux oreillettes et au *nœud atrioventriculaire (nœud AV)* et aboutit, après avoir cheminé le long du *faisceau de His* et de ses deux branches (Tawara), au réseau de Purkinje qui conduit l'excitation au myocarde ventriculaire. Là, elle parcourt le myocarde de l'intérieur vers l'extérieur et de la pointe jusqu'à la base, ce qui peut être suivi sur l'organisme intact à l'aide de l'ECG (C; p. 196etss.).

Le potentiel des cellules du nœud sinusal est un **potentiel pacemaker** (Bl, en haut) caractérisé par l'absence de potentiel de repos membranaire stable. Cependant, après chaque repolarisation, ce potentiel, dont la valeur la plus négative est le *potentiel diastoîique maximal* (PDM; environ - 70 mV), réaugmente *(prépotentiel,* PP) jusqu'à atteindre le *potentiel seuil* (PS, environ - 40 mV) au-delà duquel se produit un *potentiel d'action* (PA).

Les modifications (ultérieures) de *conductance ionique (g)* de la membrane plasmique et, de ce t'ait, des **courants ioniques** (I ; p. 32 et ss.) sont déterminants de ce PA **(B,** en bas) : à partir du PDM, on observe d'abord une augmentation non sélective de la conduction, et une entrée (Ip f pour « funny ») de cations qui entraîne une lente dépolarisation. Quand le PS est atteint, g_{Ca} augmente rapidement, accompagnée d'une entrée de Ca^{2+} (I_{Ca}) plus importante qui est à l'origine de la montée brutale de la pente du potentiel. Durant l'«overshoot» du PA à des valeurs positives, g_k augmente fortement, entraînant un flux sortant I_K ce qui permet la repolarisation de la cellule pacemaker jusqu'à son PDM.

Chaque potentiel d'action du nœud sinusal produit normalement un battement cardiaque, ce qui signifie que la fréquence des impulsions de ce pacemaker détermine la **fréquence des battements.** Celle-ci peut être ralentie lorsque

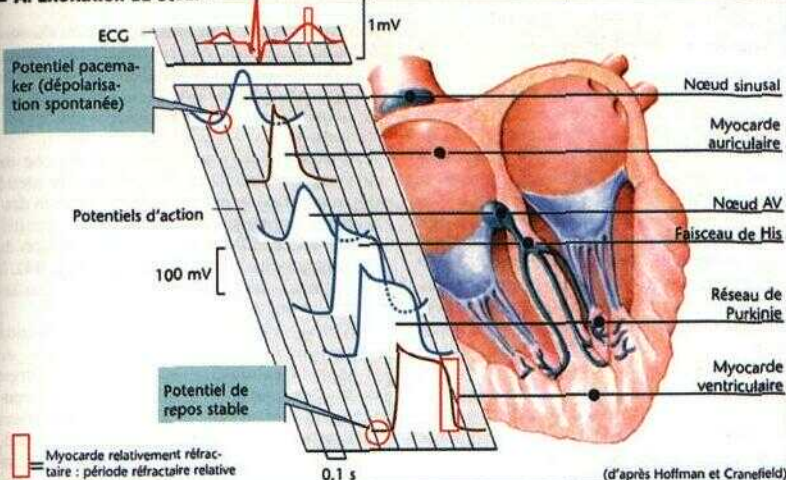
- la *pente du PP* diminue (B3a)
- le *PS se* déplace à des valeurs moins négatives (B3b)
- le *PDM* devient plus négatif, de sorte que la remontée du PP débute plus bas (B3c), ou que
- la *repolarisation* suivant le PA a un décours temporel plus lent.

Les trois premières situations ont en cominun le fait que le seuil est atteint plus tard.

Toutes les parties du système excitateur et conducteur du cœur ont la capacité de se dépolariser spontanément, cependant le nœud sinusal tient le rôle prépondérant dans l'excitation normale du cœur (rythme sinusal : 60-100/min). Ceci tient au fait que les autres partie de ce système ont une fréquence propre plus basse que celle du nœud sinusal (v. tableau en C ; causes : PP et repolarisation plus lents, voir ci-dessus). C'est pourquoi l'excitation venue du nœud sinusal touche les zones situées en aval, avant qu'elles ne se soient spontanément dépolarisées jusqu'à leur potentiel seuil propre. Si, toutefois, la propagation de l'impulsion sinusale se trouve interrompue (p. 200), la fréquence propre des parties distales du système excitateur et conducteur va s'imposer : le cœur bat alors au rythme du nœud AV (40-55/min), ou à une fréquence encore plus basse fixée par un pacemaker (ventriculaire) dit tertiaire (25-40/min).

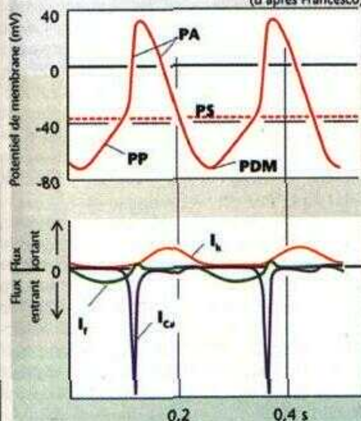
Alors que les nœuds sinusal et AV sont caractérisés par un PA à phase ascendante relativement lente (A) dont l'origine principale est l'entrée du Ca^{2+}, le **myocarde actif** des oreillettes et des ventricules possède des *canaux Na^+* tensodépendants, dit rapides, qui permettent une entrée brève mais brutale de Na^+, déclenchant un PA caractérisé par une montée relativement rapide, comparativement au PA pacemaker (A). Entre les PA successifs, on note un potentiel de repos stable, ce qui signifie qu'il ne se produit pas de PP, ni, de ce fait, d'excitation spontanée dans le myocarde actif. La durée relativement longue du PA myocardique sous forme *d'un plateau* (p. 59A) a un rôle important. Les parties du myocarde excitées en premier sont encore réfractaires lorsque l'excitation parvient aux dernières parties du myocarde, ce qui empêche celle-ci de tourner en rond dans le myocarde (reentry). Ceci est également valable pour les fréquences cardiaques très élevées ou très basses, du fait que

A. Excitation du cœur

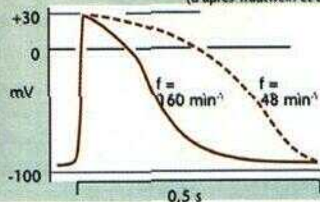


B. Potentiel pacemaker et fréquence d'excitation cardiaque

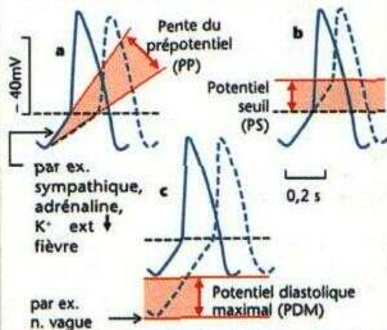
1 Potentiel pacemaker et flux ioniques



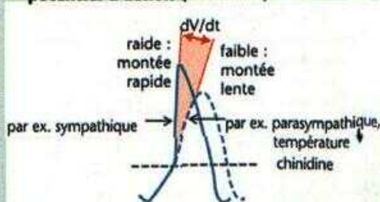
2 Fréquence d'excitation et durée du potentiel d'action du myocarde



3 Modification de fréquence cardiaque par modification du potentiel au niveau du pacemaker



4 Influences sur la montée du potentiel d'action (nœud AV)



la *durée du PA se calque sur la fréquence cardiaque* (B2).

Le PA provoque l'ouverture des *canaux Ça^{2}* voltage-dépendants* (récepteurs à la dihydropyridine) de la membrane des cellules myocardiques, ce qui induit une entrée de Ça^{2}* à partir de l'espace extracellulaire (p. 63B3). Ceci augmente la concentration locale du cytosol en Ca^{2+}, suivie de l'ouverture des canaux Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique (avec des sites récepteurs à la ryanodine), sous l'influence du Ca^{2+}, ce qui en libère le Ca^{2+} stocké. Ce flux de $Ca^{24'}$ vers le cytosol realise le couplage électromécanique (p. 62) de la contraction cardiaque. Par ailleurs, la concentration cytosolique en Ca^{2+} est réglée par un rétrotransport actif de Ca^{2+} dans son site de stockage (via la Ca^{2+}-ATPase), ainsi que vers l'espace extracellulaire. Cette sortie est assurée, aussi bien par une Ca^{2+}-ATPase que par un échangeur 3 Na^+/Ca^{2+} qui est activé par le gradient électrochimique transmembranaire de Na^+, donc indirectement par la Na^+-K^+-ATPase.

Le cœur peut battre sans innervation extérieure en raison de son autonomie, pourtant *Vinnervation est* nécessaire à **l'adaptation de la fonction cardiaque** à la demande variable de l'organisme. Les caractéristiques suivantes de la fonction cardiaque peuvent être modifiés de manière nerveuse (ainsi que par l'adrénaline plasmatique) :

-*la fréquence* de la formation des impulsions par le pacemaker, donc la fréquence des battements du cœur (effet chronotrope),

- **la** *vitesse de conduction de l'excitation*, spécialement dans le nœud AV (effet dromotrope),

-là *force* de contraction musculaire, c'est-à-dire la *contractilité* du cœur (effet inotrope).

Ces modifications de l'activité cardiaque sont provoquées par l'acétylcholine (ACh) libérée par les fibres parasympathiques du nerf vague (via les récepteurs cholinergiques M, des cellules pacemaker), ainsi que par la noradrénaline (NA) libérée par les fibres sympathiques cardiaques et par l'adrénaline (A) circulante (via les récepteurs p,-adrénergiques; p. 84 et ss.). La NA et l'A augmentent la **fréquence des impulsions** du nœud sinusal (effet chronotrope positif), alors que l'ACh la diminue (effet chronotrope négatif). Ceci resuite d'une modification de la pente du PP et d'un changement du PDM des cellules du nœud sinusal (**B3a** et 3c). La diminution de la pente du PP et le PDM négatif sous l'influence de l'ACh proviennent d'une augmentation de g_K; l'augmentation de la pente du PP sous l'influence du système sympathique (et de l'adrénaline) provient d'une augmentation de g_{Ca} et d'une diminution de g_K.

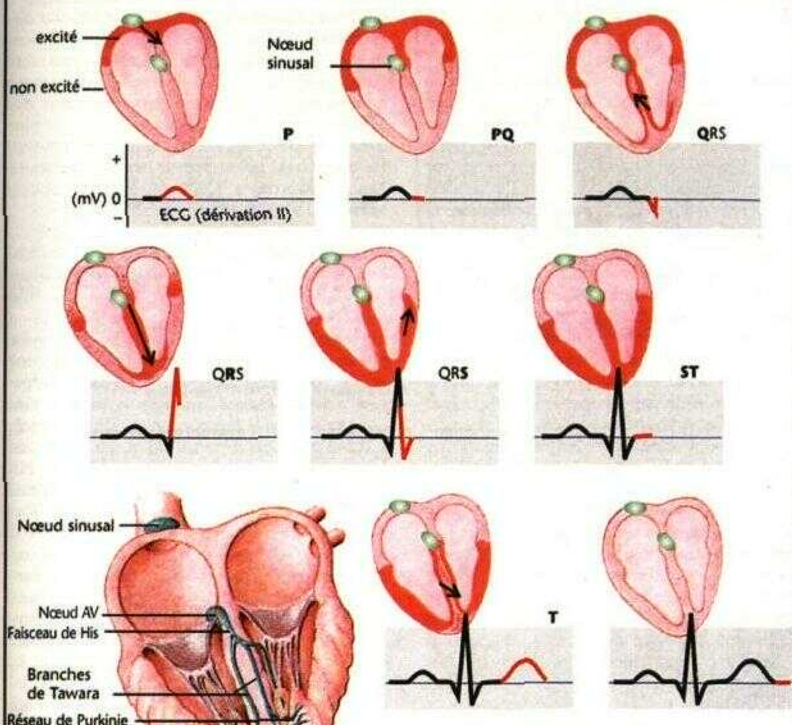
Seules **la** NA et l'A exercent une action chronotrope sur le reste du système d'excitation, ce qui leur confère un rôle décisif dans une éventuelle prise en charge de la genèse de l'excitation par le nœud AV ou par le pacemaker tertiaire (voir ci-dessus).

L'ACh libérée à partir du tronc gauche du nerf vague retarde la **conduction** vers le **nœud** AV, alors que NA et A l'accélèrent : l'effet dromotrope est respectivement négatif et positif. De ce fait, le PDM et la vitesse d'ascension du PA sont principalement modifiés **(B3c** et **B4).** Il faut aussi signaler le rôle important joué par les modifications de g_K et g_{Ca}.

Alors que la NA et l'A exercent leur action chrono- et dromotrope sur le système de conduction, ces médiateurs ont un effet inotrope positif direct sur le myocarde actif. *L'augmentation* de la **contractilité** est due à *l'augmentation de l'entrée de Ça^{2}** induite par les récepteurs p_1 adrénergiques, ce qui fait monter la concentration du Ca^{2+} dans le cytosol des cellules myocardiques. Cette entrée de Ca^{2+} peut être inhibée pharmacologiquement par des bloquants des canaux Ca^{2+} (également connus sous le nom d'*antagonistes calciques).* La contractilité est en outre augmentée par une *prolongation de la durée du PA* (entrée de Ca^{2+} durant le plateau), ainsi que par l'inhibition d'une Na^+-K^+-ATPase, par exemple par les *glycosides cardiaques* digitaline et strophantine (=> plus faible gradient de Na* au niveau de la membrane cellulaire ⇒ moindre force motrice pour l'échangeur 3Na^+/Ca^{2+} ⇒ sortie de Ca^{2+} réduite => concentration du cytosol en Ca^{2+} augmentée).

Lorsque la fréquence cardiaque est réduite, l'entrée de Ca^{2+} par unité de temps est faible (peu de PAs), ce qui offre relativement plus de temps pour la sortie de Ca^{2+}. De ce fait, la concentration cytosolique moyenne en Ca^{2+} se trouve réduite, donc la contractilité reste relativement diminuée. Par ce mécanisme, le nerf vague peut, sans doute indirectement, exercer une action inotrope négative. Le sympathique agit à l'inverse.

A. Conduction de l'excitation dans le cœur



Décours normal de l'excitation	Temps (ms)	ECG	Vitesse de conduction ($m . s^{-1}$)	Fréquence propre (min^{-1})
Nœud sinusal				
Formation de l'impulsion	0	Onde P	0,05	60–100
Arrivée de l'impulsion dans les parties éloignées des oreillettes – OD	50		0,8–1,0 dans l'oreillette	
– OG	85			
Nœud AV				
Arrivée de l'impulsion	50	Intervalle P-Q (excitation différée)	0,05	40–55
Conduction de l'impulsion	125			
Activation du faisceau de His	130		1,0–1,5	25–40
Activation des branches	145		1,0–1,5	
Activation du réseau de Purkinje	150		3,0–3,5	
Partie interne du myocarde totalement activée – VD	175	Complexe QRS	1,0 dans le myocarde	sans
– VG	190			
Partie externe du myocarde totale activée – VD	205			
– VG	225			

Électrocardiogramme (ECC)

Le tracé de l'électrocardiogramme visualise les **différences de potentiels électriques** (quelques mV) qui résultent de l'excitation du cœur. Il peut renseigner sur la position du cœur, la fréquence des battements, la genèse et le rythme des excitations, l'extension des impulsions, ainsi que sur leurs perturbations éventuelles, mais il n'apporte *aucune* information directe sur la contraction, ni sur la fonction «pompe» du cœur.

Les potentiels de l'ECG naissent à la limite entre les zones excitées et celles non excitées du myocarde. Un myocarde non excité ou totalement excité se manifeste par un potentiel ECO *nul* (= ligne de base). Pendant la **progression du front d'excitation** à travers le muscle cardiaque, se constituent des potentiels de formes diverses qui se distinguent par leur taille et leur direction. Ces grandeurs orientées sont des *vecteurs :* ils sont représentés graphiquement par des flèches dont la longueur exprime la valeur absolue du potentiel et dont l'orientation indique la direction du potentiel (pointe de la flèche : +). Comme dans un parallélogramme de composition de vecteurs force, on peut déterminer un **vecteur somme** ou **résultant** (A, flèche rouge). Ce vecteur varie tout au long du cycle d'excitation, tant en taille qu'en direction; il en résulte que la pointe de la flèche du vecteur résultant décrit une trajectoire en lacets (A) que le *vectocardiogramme* visualise sur l'écran d'un oscillographe.

Le décours temporel du vecteur somme obtenu à partir des **dérivations des extrémités et de la paroi thoracique** peut ainsi être visualisé pour chaque plan de dérivation de l'ECG. Une dérivation parallèle au vecteur somme exprime l'extension maximale de celui-ci (onde R : env. 1-2 mV), alors qu'une dérivation orthogonale à ce vecteur ne provoque aucune déviation. Les *dérivations standards I, II et III de Einthoven* (C) sont des dérivations bipolaires et se situent dans le plan frontal. Dans les *dérivations* unipolaires de *Goldherger (aVR, aVL, àVF;* **D),** situées également dans le plan frontal, l'une des extrémités (par ex. le bras droit pour aVR) est dérivée par rapport aux deux autres électrodes qui sont reliées ensemble. Ce procédé augmente (aVR = augmented) l'amplitude des déflexions. Les *dérivations* unipolaires précordiales de la paroi thoracique V_1 - V_6 de *Wilson* (F) se situent à peu près dans le plan horizontal. Associées à celles précédemment décrites, elles donnent une image *tridimensionnelle* du vecteur résultant. V_1 - V_6 sont enregistrées à partir du thorax, le long d'une *ligne* à peu près *horizontale* (F). L'électrode indifférente est constituée par trois dérivations de; extrémités reliées ensemble par des résistance' (5 kΩ). Ces dérivations precordiales permetten **de** visualiser tout particulièrement les vecteurs ε orientation dorsale qui ne produisent que de< déflexions minimes, sinon nulles, dans le plar frontal. Etant donné que le vecteur QRS moyer (v. ci-dessous) pointe vers le bas, en arrière et E gauche, le vecteur QRS est le plus souveni négatif en V, - V_3 et positif en V_5 - V_6.

Pour des cas spéciaux on peut obtenir des dérivation; à partir de l'œsophage, de la partie droite du thorax (Y„ - V_{r6}) et de la partie gauche du dos (V_7 - V,) (F2)

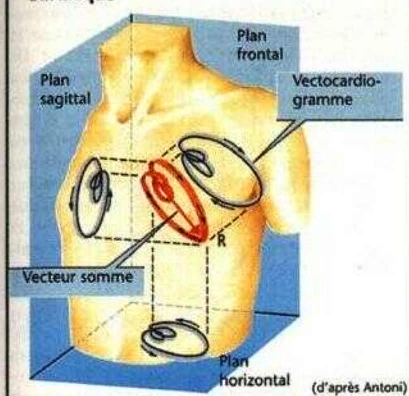
Le tracé de l'ECG (**B** et p. 195C) comporte plusieurs *déflexions (= ondes)* dont l'incursior vers le haut est notée +, et vers le bas -, séparées par des *espaces* (= segments) et des *intervalles.* L'*onde P* (amplitude < 0,3 mV, durée < 0,1 s) traduit la *dépolarisation des oreillettes,* Leur repolarisation n'est pas visible, car elle disparaît dans les déflexions suivantes. *L'onde Q* (amplitude < 1/4 de R, < 0,04 s), *Vonde R* el *Yonde S* (R + S > 0,6 mV) forment ensemble le *complexe QRS (*< 0,1 s) (on l'appelle ainsi, même s'il manque une composante). Le potentiel du vecteur QRS moyen se calcule (en tenant compte du signe) par la somme des amplitudes des ondes Q, R et S (par convention la première onde positive du complexe QRS est notée R, ce qui signifie que R ainsi que les deux ondes négatives Q et S ne sont pas synchrones sui toutes les dérivations). Le complexe QRS traduit la *dépolarisation des ventricules ; l'onde 7* reflète leur *repolarisation.* Bien que la dépolarisation et la repolarisation soient des événements opposés, l'onde T est normalement du même signe que l'onde R (+ dans la plupart des dérivations), ce qui indique que la dépolarisation et la repolarisation ne sont pas symétriques (v. QRS et T en p. 195 C : flèches vectorielles dans le même sens, malgré une polarité inverse lors de la repolarisation). *L'espace PQ* (oreillettes totalement dépolarisées) et *l'espace ST* (ventricules totalement dépolarisés) sont proches de la ligne 0-mV. L'intervalle PQ (début de P à début de Q; < 0,2 s; B) correspond *au temps de conduction via le nœud AV.*

L'*intervalle QT* (début de Q jusqu'à fin de T), donc la durée globale de la dépolarisation et **de** la repolarisation des ventricules, est dépendante de la fréquence cardiaque et sa valeur de **0,35** à 0,45 s pour une fréquence de 75/min.

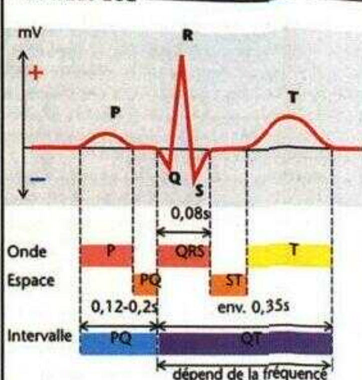
Les six dérivations frontales (Einthoven et Goldberger) s'inscrivent; avec leur signe, dans le *cercle de Cabrera* (E). À partir de deux dérivations synchrones au moins (de préférence trois ;

>

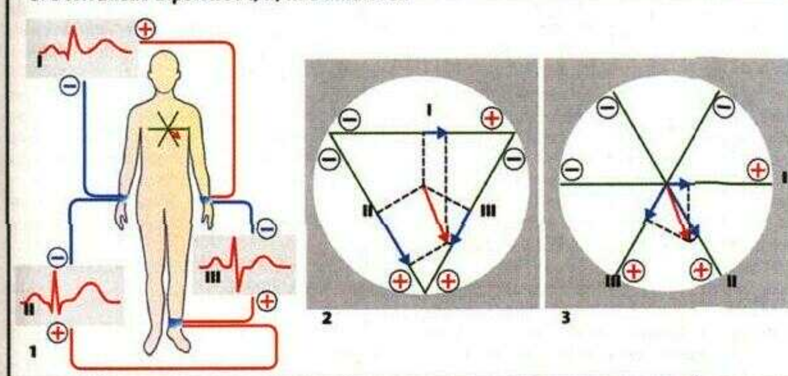
A. Enveloppe du vecteur de l'excitation cardiaque



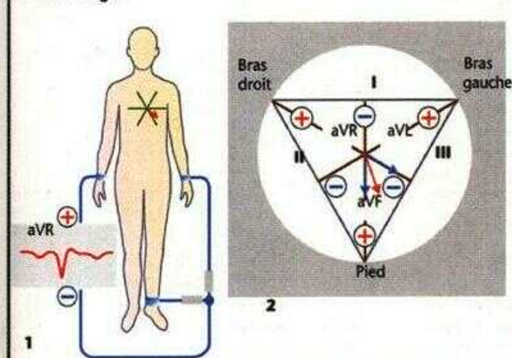
B. Tracé ECG



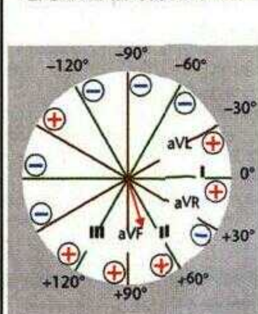
C. Dérivations bipolaires I, II, III d'Einthoven



D. Dérivations unipolaires de Goldberger



E. Cercle de Cabrera



G) du cercle de Cabrera, on peut construire la projection du vecteur résultant dans le plan frontal et, par exemple déterminer le **vecteur QRS moyen** (C3 et G, flèche rouge) qui correspond à peu près à l'axe anatomique du cœur (« *axe électrique du cœur»)* dans les conditions normales de propagation de l'excitation.

Les **positions** normales de l'«axe électrique du cœur» s'étendent chez l'adulte d'environ +90° à - 30° (G, **H).** On distingue le *type droit : a* = +120° à +90° (fréquent chez l'enfant, il peut être déjà pathologique chez l'adulte), le *type vertical (a* = +90° à +60° ; **Gl).** le *type Indifférent (a* = +60° à +30°. G2) et le *type gauche (a* = + 30° à - 30° ; **G3).** En pathologie, dominent la *rotation axiale droite* (a > +120°), lors d'une hypertrophie du ventricule droit, et la *rotation axiale gauche (a* plus négatif que -30°), lors d'une hypertrophie du ventricule gauche.

Un **infarctus du myocarde** étendu peut également modifier l'axe électrique du cœur. Une *onde Q pathologique* (II), c'est-à-dire d'une durée > 0,04 s et d'une amplitude > 25% du QRS total, est le signe éminent d'un *infarctus transmural* (qui s'étend à toute la paroi du ventricule). Elle apparaît en l'espace d'un jour env. et résulte du fait que le myocarde nécrosé ne transmet aucun signal électrique, donc qu'au moment où cette portion de myocarde devrait subir une dépolarisation (durant les premières 0,04 s), le vecteur d'excitation subsiste dans la paroi saine du cœur, située en face. Le vecteur «0,04 s» indique donc le «site de l'infarctus», ce qui, par ex. lors d'un infarctus affectant la paroi antérieure, s'exprime par une onde Q fortement négative dans les dérivations *Vy* V_6, et aVL (et une onde R réduite). Des ondes Q pathologiques peuvent encore être décelées après quelques années (12, 3), mais ne sont pas la preuve d'un infarctus *aigu.* Une *surélévation de l'espace ST* de l'ECG désigne une zone ischémique, mais pas (encore) nécrosée du myocarde. On peut l'observer : 1. lors d'une ischémie du myocarde (angine de poitrine), 2. au tout début d'un infarctus transmural, 3. lors d'un infarctus non transmural, et 4. dans les secteurs en bordure d'un infarctus transmural de quelques heures à quelques jours (M). Un ou deux jours après un infarctus, l'espace ST se normalise, mais *Yonde T* s'inverse pour quelques semaines (15 et 2).

Perturbations électrolytiques et excitabilité cardiaque

Une **hyperkaliémie** légère relève le PDM dans le nœud sinusal et entraîne, de ce fait, un chronotropisme positif. Lors d'une *forte* hyperkaliémie, un PDM plus positif entraîne une inactivation des canaux Na^+ (p. 46), c'est-à-dire que la pente et l'amplitude du PA dans le nœud AV sont diminuées (effet dromotrope négatif). En outre, g_k augmente, de sorte que le PP s'aplanit (effet chronotrope négatif; p. 193, B3a) et que la repolarisation du myocarde s'accélère, avec une chute du Ca^{2+} intracellulaire. Dans le cas extrême, il y a arrêt de l'activité pacemaker (« *paralysie du cœur»).* Une **hypokaliémie** modérée engendre des effets chronotrope et inotrope positifs (p. 193, B3a). Une **hypercalcémie** augmente vraisemblablement g_k et, de ce fait, abrège le PA myocardique.

ECG. Les modifications des concentrations de K^+ ou de Ca^{2+} sénques entraînent des modifications de l'excitabilité du myocarde et se répercutent sur le tracé de l'ECG :

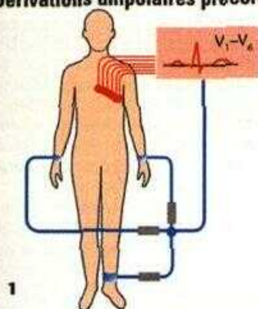
• Si $[K^+]$ > 6,5 mmol/1 *(hyperkaliémie),* l'onde T s'accroît en amplitude et devient plus pointue, les troubles de la conduction augmentent la durée de l'intervalle PQ et le QRS devient «empâté» et, dans les cas extrêmes on assiste à une «pause» cardiaque.

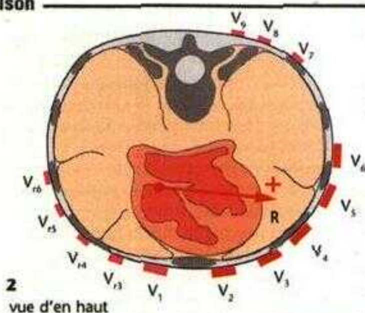
• Si $[K^+]$ < 2,5 mmol/1 *(hypokaliémie),* on constate un sous-décalage de l'espace ST, une onde T biphasique (d'abord +, ensuite -) et une *onde U* positive supplémentaire (apparaît après T).

• Si $[Ca^{2+}]$ > 2,75 mmoVl (hypercalcémie), l'intervalle QT se raccourcit aux dépens de l'espace ST.

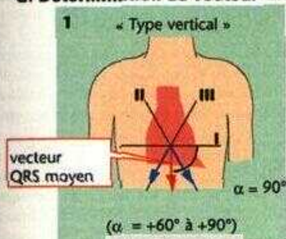
• Si $[Ca^{2+}]$ < 2,25 mmol/1 (hypocalcémie), l'intervalle QT s'allonge.

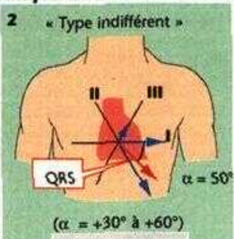
F. Dérivations unipolaires précordiales de Wilson

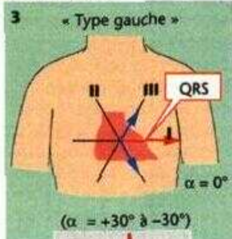




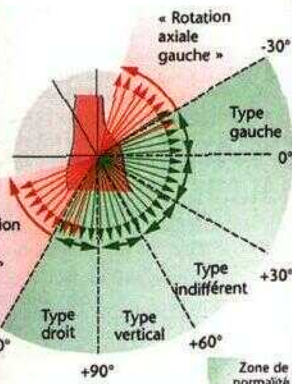
G. Détermination du vecteur QRS moyen à l'aide des dérivations ECG I, III



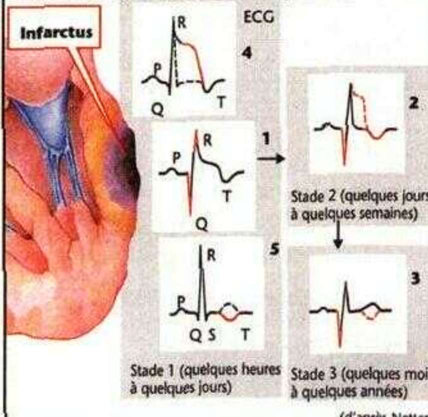




H. Types d'axe électrique du cœur



I. ECG lors de l'infarctus du myocarde



(d'après Netter

Troubles du rythme cardiaque

i Les troubles du rythme **(arythmies)** sont le ; résultat de perturbations dans *la formation ou la conduction de l'excitation* cardiaque et sont diagnostiqués par l'examen de l'ECG.

Les **troubles de la formation de l'excitation** modifient le rythme sinusal. Lorsque la fréquence sinusale dépasse 100/min (par ex. exercice, excitation psychique, fièvre [augmentation de 10 battements/min pour 1 °C], hyperthyroïclie, etc.), on parle de *tachycardie sinusale* (A2); lorsqu'elle tombe en-dessous de 60/min (lors de l'hypothyroïdie par ex.), il s'agit d'une *bradycardie sinusale.* Dans les deux cas, le rythme est régulier, alors qu'il oscille lors de *Varythmie sinusale,* ce qui se produit surtout chez les adolescents et est lié à la respiration : l'inspiration accélère le rythme, l'expiration le ralentit.

Excitations ectopiques. Même lorsque l'excitation a lieu normalement dans le sinus (excitation nomotope, A), des excitations anormales dites *ectopiques* (= *hêîéroîopes}* peuvent naître d'un foyer dans l'oreillette *(atrial),* dans le nœud AV *(nodal)* ou dans le ventricule *(ventriculaire).* Une dépolarisation d'un foyer atrial à fréquence élevée provoque une **tachycardie auriculaire** (onde P remplacée par une ligne de base irrégulière) qui peut entraîner le ventricule jusqu'à une fréquence de 200/min. Au-delà, seule chaque 2e ou 3e excitation est transmise, les impulsions intermédiaires arrivant lors de la période réfractaire de portions du système conducteur où les potentiels d'action (PA) ont la durée la plus longue (généralement le réseau de Purkinje) et, qui ainsi, agissent comme *filtre de fréquence.* Pour des fréquences auriculaires jusqu'à 350/min, on parle de **flutter auriculaire** et, audelà, jusqu'à 500/min, il s'agit de **lîbrillation auriculaire.** L'excitation ventriculaire est alors totalement irrégulière **(arythmie totale). La tachycardie ventriculaire** est le résultat d'une succession rapide d'excitations (ectopiques) ventriculaires qui débute par une extrasystole (ES, v. ci-dessous et **B3).** Le remplissage et les possibilités d'éjection du cœur diminuent. Il peut en résulter une **fibrillation ventriculaire,** c'est-à-dire des pulsations à haute fréquence, non coordonnées, au niveau des différentes parties du myocarde (B4). En l'absence de mesures thérapeutiques, cette situation a les mêmes conséquences funestes qu'un arrêt cardiaque, car la circulation est interrompue.

La fibrillation ventriculaire naît principalement lorsqu'une extrasystole survient dans la « **période vulnérable»** du PA qui la précède (*période réfraclaire relative,* contemporaine de l'onde T de l'ECG, p. 193A). Les PA apparaissant durant cette phase : a) montrent une pente moins accentuée et sont de ce fait transmis plus lentement, et b) sont de plus courtes durées. L'ensemble de ces propriétés détermine les possibilités de l'excitation myocardiquc répétée de parvenir dans des zones toujours ré-excitables *{ré-entrée).* La fibrillation ventriculaire peut aussi résulter d'une *électrociition,* et peut être traitée avec succès à l'aide d'un choc électrique adéquat *{défibrillateur}.*

Extrasystoles (ES). Si les impulsions d'un foyer ectopique *auriculaire* ou *nodal* (= supraventriculaire) sont conduites aux ventricules ceux-ci peuvent, de ce fait échapper au rythme sinusal : *arythmie supraventricuîaire.* Lors d'une ES **auriculaire,** l'onde P de l'ECG est déformée, mais le complexe QRS est normal. Lors d'une ES **nodale,** la stimulation auriculaire est rétrograde : l'onde P devient négative et est, soit masquée par l'onde QRS, soit apparaît juste après ce complexe **(Bl** à droite). Dans les ES supraventriculaires, le nœud sinusal se dépolarise aussi assez fréquemment, en conséquence l'intervalle entre l'onde R de l'ES (= R_{ES}) et l'onde R consécutive normale est augmenté par une durée requise pour que l'impulsion se déplace du foyer ectopique jusqu'au nœud sinusal : c'est la *pause post-exîrasystolique.* On a alors $R_{ES}R$ > RR et (RRpç + $R_{ES}R$) < 2 RR (Bl).

Lors d'une ES **ventriculaire** (B2, 3), le complexe QRS de ES est déformé. Pour une fréquence sinusale basse, l'excitation sinusale consécutive est transmise normalement aux ventricules : on parle d'*ES interposée* (B2). Pour une fréquence sinusale plus élevée, l'impulsion sinu.sale arrive pendant la période réfractaire du myocarde, aussi seule l'impulsion sinusale ultérieure sera efficace : on a alors une *pause compensatoire.* Ici RR_{ES} + $R_{ES}R$ = 2 RR.

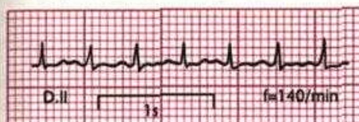
Troubles de conduction de l'excitation : bloc AV. Dans le *bloc AV du 1" degré,* on a un simple ralentissement de la conduction (intervalle PQ > 0,2 s) ; dans le *bloc du 2' degré,* seule une excitation sur 2 ou 3 franchit le nœud AV ; dans le *bloc du 3' degré* on a un bloc complet. Ce dernier se traduit par des pauses cardiaques temporaires *(syndrome d'Adam-Stockes);* cependant des entraîneurs ventriculaires assurent alors l'excitation des ventricules (bradycardie ventriculaire avec fréquence auriculaire normale). Il s'ensuit une indépendance totale entre le complexe QRS et l'onde P (B5). La fréquence cardiaque décroît jusqu'à 40-50/min lorsque le nœud AV assure le rôle de pacemeker (B5) et jusqu'à 25-40/min lorsque les pacemakers tertiaires (ventriculaires) fixent la fréquence. Un *pacemaker artificiel* est alors l'indication thérapeutique formelle.

Un **bloc de branche** (trouble de conduction dans les branches de Tawara) se traduit par une importante déformation du complexe QRS car la portion du myocarde affectée est excitée par des **voies anormales à** partir du côté sain.

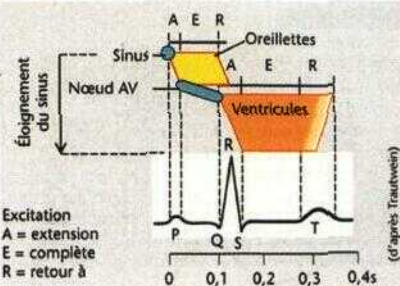
A. Excitation nomotope avec conduction normale



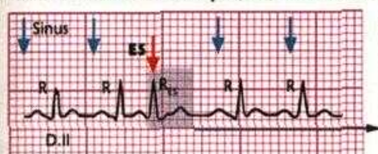
1. Rythme sinusal normal



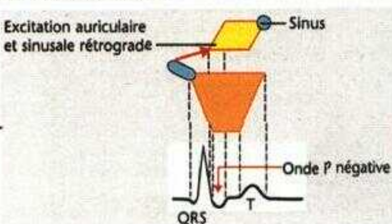
2. Tachycardie sinusale



B. Excitation hétérotrope (1-5) et troubles de la conduction (5)

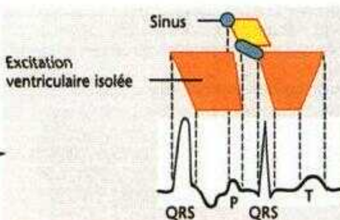


1 Extrasystole nodale (AV) avec repos compensateur

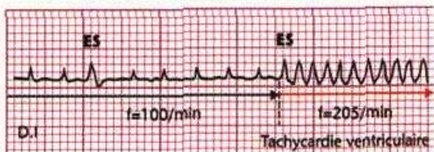




2 Extrasystole ventriculaire interposée



3 Tachycardie ventriculaire suivant une extrasystole



4 Fibrillation ventriculaire



5 Bloc AV complet avec rythme idioventriculaire



(d'après Riecker)

Relation pression-volume ventriculaire

La dépendance entre la longueur et la tension d'un muscle (p. 66 et s.) correspond, au niveau du cœur, à la relation *volume ventriculaire* (qui exprime la longueur du *muscle)-pression intra-rentriculaire* (qui exprime la tension du muscle). Si l'on reporte les variations du volume et de la pression durant tout un cycle cardiaque sur un **diagramme pression/volume,** on obtient le **diagramme du travail** du cœur *(Frank* 1895) (Al, points A-D-S-V-A pour le ventricule gauche). •

Pour construire le diagramme du travail, il faut connaître les courbes pression/volume suivantes :

• La courbe **d'étirement au repos.** Elle indique les pressions qui se forment passivement (en l'absence de contraction musculaire) pour divers volumes de remplissage du ventricule (Al et A2, courbe bleue).

• La courbe des **maxima isovolumétriques (Al** et A2, courbe verte). Elle est obtenue expérimentalement puisque - pour différents volumes de remplissage - la variation de *pression ventriculaire maximale* est mesurée en situation de *volume ventriculaire constant* (isovolumique, c'est-à-dire en l'absence d'éjection cardiaque) (A2 ; flèches verticales).

• La courbe des **maxima isotoniques** (Al et A2, courbe violette). L'éjection est contrôlée expérimentalement de manière à ce que - pour différents volumes de remplissage - la *pression* reste *constante* durant la diminution du volume (isotonie ; A2, flèches horizontales).

• La courbe de **maximum auxotonique** *(courbe MA;* **Al** et A2, courbes orange). La systole (p. 190) comprend une phase de contraction isovolumétnque (Al, A-D), qui est suivie par une phase d'éjection auxotonique (le volume diminue mais la pression continue de s'élever) (Al, D-S). Ce type mixte de contraction porte le nom de *contraction à postcharge* (p. 67B). Pour un volume de remplissage donné (Al, point A) son maximum change (Al, point S), celui-ci dépendant de la pression aortique télédiastolique (Al, point D), mais tous ces maxima sont situés sur la courbe MA. Cette dernière est la ligne qui relie le point isovolumétnque et le maximum isotonique (Al, respectivement points T et M) correspondant à un remplissage donné (point A).

Si l'on reporte les valeurs de pression et de volume d'un cycle cardiaque effectif à la manière d'un diagramme de travail établi en fonction de la pression et du volume, on obtient pour le ventricule gauche le cycle suivant (Al et p. 190) : le *volume télédiastolique* (V_{TD}) est, par exemple, de 125 ml (Al, point A). Durant la *phase de contraction,* la pression ventriculaire augmente de manière isovolumétrique (toutes les valvules sont fermées) jusqu'à ce qu'elle atteigne la pression diastolique aortique (ici par ex. 80 mmHg ; Al, point D), ce qui coïncide avec l'ouverture de la valve aortique. Pendant la *phase d'éjection,* le volume ventriculaire décroît d'un volume équivalent au volume d'éjection (V_{ES}), alors que la pression continue à croître du moins au début (p. 188 ; loi de *Laplace,* relation 18.4b] : P_{tm} t, car r *[* et w î). Lorsque la pression maximale est atteinte (pression systolique; **Al,** point S), le volume ne change pratiquement plus, mais la pression chute jusqu'à devenir inférieure à la pression aortique, ce qui entraîne la fermeture de la valve aortique (Al, point K). Durant la *phase de relaxation,* la pression chute (volume constant) jusqu'à 0 (Al, point V). Il ne reste dans le ventricule que le *volume télésystolique* (V_{TS}; dans l'exemple = 60 ml). Durant la *phase de remplissage,* la pression ventriculaire monte à nouveau peu à peu (selon la courbe d'étirement de repos).

Travail du cœur et puissance du cœur

Étant donné que le travail [J = N • m] = pression [N • m^{-2} = Pa]. volume [m^3], la surface délimitée dans le diagramme pression/volume (Al, surface rosé) exprime le **travail-pression-volume** (travail-P-V) fourni par le ventricule gauche durant la systole (13 300 Pa • 80 • 10^{-6} m^3 = 1,07 J ; ventricule droit : 0,16 J). La plus grande partie du travail P-V systolique est fournie directement par le myocarde lors de sa contraction active, une petite fraction est fournie par la reaction passive et élastique du ventricule à sa distension lors du remplissage. Ce travail de remplissage diastolique (Al, surface bleue en dessous de la courbe bleue) est fourni en partie (indirectement) par le myocarde ventriculaire, mais en partie aussi par le myocarde auriculaire, par les muscles respiratoires et par les muscles squelettiques (p. 204, retour veineux).

Travail total. En addition au travail P-V systolique des deux ventricules réunis (au repos env. 1,2 J), le cœur doit fournir 20% (0,24 J) de surplus de travail pour l'onde pulsatile (distension des parois des vaisseaux; p. 188, Windkessel). Le travail nécessaire pour / *'accélération du flux sanguin* est très faible au repos (1 % du travail P-V), mais augmente pour des fréquences cardiaques élevées. La puissance totale développée au repos (f = 70/min = 1,17 s) par l'ensemble du cœur est d'environ (1,45 J • 1,17 s-') =1,71 watt.

A. Diagramme de travail du cœur (ventricule gauche)

1

KPa mmHg

40 300

30

200

20

100

10

0 0

Pression ventriculaire gauche

Maxima isovolumétriques

Maxima isotoniques

Courbe MA

T

S = Pression syst.

K = Fermeture de valves aortiques

D = Ouverture des valves aortiques

Travail-pression/volume syst.

M

V

A

Travail-pression/volume diast.

Courbe d'étirement de repos

0 100 200 ml

Volume ventriculaire gauche

Volume télésystolique (V_{TS})

V. d'éjection systolique (V_{ES})

Volume télédiastolique (V_{TD})

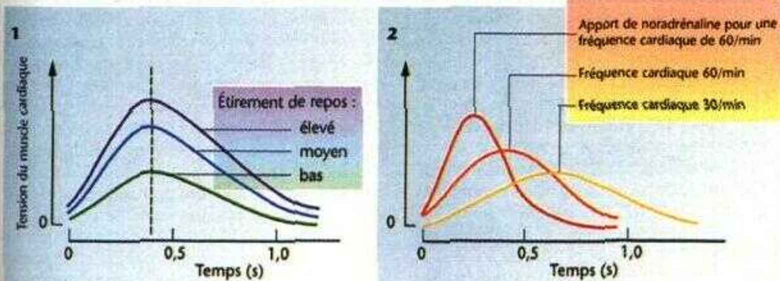
2

Courbe MA

Pression ventriculaire

Volume ventriculaire

B. Effets de l'étirement (1), de la fréquence cardiaque et du système sympathique (2) sur la tension et la vitesse de contraction du muscle cardiaque



voir texte page suivante

(d'après Sonnenblick)

Régulation du volume d'éjection cardiaque

Tandis que l'adaptation de l'activité cardiaque aux besoins de l'organisme est sous contrôle *extrinsèque*, l'adaptation du volume d'éjection (V_{ES}) aux modifications de remplissage (liées à la position du corps, à la respiration) et de la pression aortique est un mécanisme *autonome* et dépend de *Vétirement télédiastolique* du myocarde (étirement au repos, p. 66 et s.) : c'est le **mécanisme de Frank-Starling.** Il a aussi pour but d'égaliser simultanément les volumes d'éjection des deux ventricules afin d'éviter toute stase dans les circuits pulmonaire et systémique.

Lorsque le **remplissage** (précharge = preload; Al) augmente, le début de la phase de mise en tension représentée sur la courbe d'étirement de repos est déplacé vers la droite (Al, point A_1). De ce fait, le volume télédiastolique (V_{TD}) augmente, de même que le V_{ES}, ainsi que le travail du cœur; le volume télésystolique (V_{TS}) augmente lui aussi un peu.

Lorsque la pression **aortique** (postcharge = afterload ; A2) augmente, la valve aortique ne s'ouvre que pour une pression ventriculaire donnée plus élevée (A2, point D_h). Pendant une phase transitoire d'adaptation, le volume d'éjection est moindre (V_{ESh}). Il s'ensuit que le V_{TS} augmente pour atteindre V_{TSh}. Le remplissage diastolique suivant déplace alors le début de la phase de mise en tension vers la droite (A2, point A). Le volume d'éjection se normalise alors (V_{ES2}) malgré l'augmentation de la pression aortique (D_2). Le V_{TS} est alors relativement beaucoup augmenté (V_{TS2}).

Lorsqu'une modification de l'activité cardiaque est indépendante de la précharge ou de la postcharge, on parle de **contractilité** modifiée **ou d'inotropie.** Ainsi la contractilité est augmentée par l'action inotrope positive de la noradrénaline ou de l'adrénaline, ainsi que par l'augmentation de la fréquence cardiaque (voie β_1-adrénergique, action inotrope positive; p. 194). L'un de ces effets est de déplacer les maxima isovolumétriques vers le haut (A3, courbe verte). Le cœur peut alors travailler contre une pression plus élevée (A3, point D_3), et/ou (aux dépens du V_{TS}) augmenter le V_{ES} (A3, V_{ES4}).

Alors qu'une variation de l'étirement passif au repos ne modifie que la **force** de contraction **du** ventricule (p. 203, B1) les effets inotropes positifs accroissent également la **vitesse de contraction** du myocarde (p. 203, B2). *L'élévation maximale de la pression isovolumétrique* (dP/dt max) est également employée en clinique pour mesurer la contractilité.

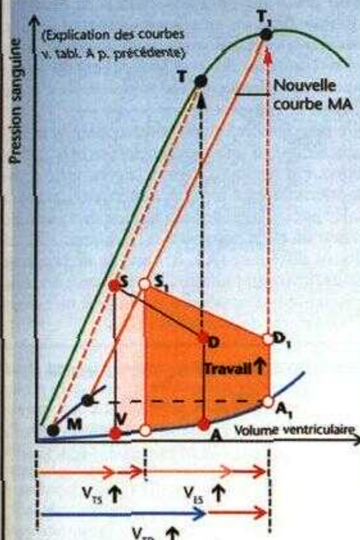
Retour veineux

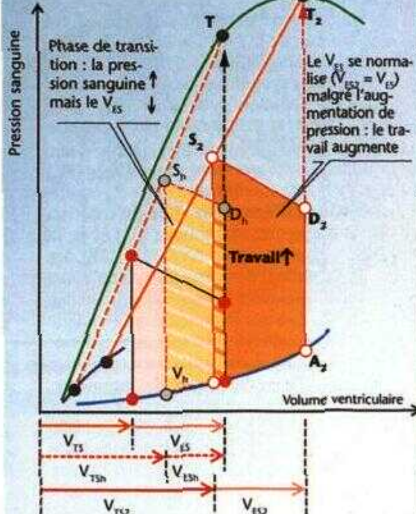
Le sang venant des capillaires se rassemble dans les veines et est ramené vers le cœur. Les **forces de propulsion du flux veineux** sont (B) : a) le résidu de *pression artérielle* maintenu au-delà du réseau capillaire *(vis à tergo;* soit env. 15 mmHg), b) l'*effet de succion dû à l'abaissement du plancher valvulaire* lors de la contraction cardiaque, c) la pression exercée sur les parois des veines lors de la contraction des muscles squelettiques *(pompe musculaire),* les *valvules présentes dans les veines* empêchant tout mouvement à contre-courant, d) durant l'inspiration se produisent simultanément une hyperpression dans l'abdomen et une dépression dans la cage thoracique (pression intrapleurale, P_{leut} ; p. 108), conduisant à une dilatation veineuse dans le thorax et à une aspiration du sang (p. 206).

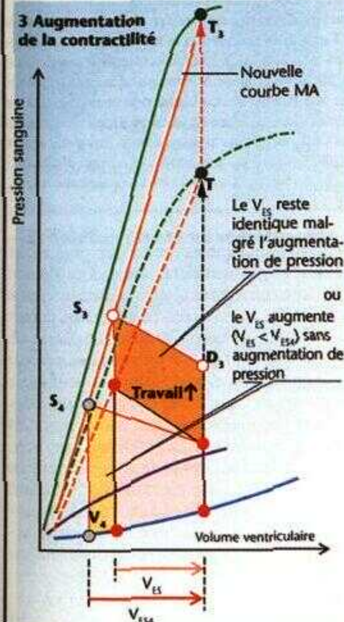
Lors d'un *changement de position,* de la position couchée à la position debout par ex. **(orthostatisme),** les vaisseaux des jambes se surchargent sous l'effet de la colonne de sang, c.à.d. sous l'effet de la *pression hydrostatique.* Cela entraîne une dilatation veineuse, du fait de l'extensibilité des veines bien supérieure à celle des artères, et une *rétention* d'environ 0,4 1 de sang. Cette quantité de sang est en quelque sorte retirée du volume sanguin directement utile à la circulation ou « *volume de sang central*». Il en résulte une baisse du retour veineux au cœur gauche et une chute du volume d'éjection systolique donc du débit cardiaque. Pour éviter une trop forte chute de pression sanguine consécutive à ce changement de position (c'est-à-dire pour éviter un *colîapsus hydrostatique*), la résistance périphérique et la fréquence cardiaque augmentent de manière réflexe (réflexe orthostatique; p. 7, E et p. 212 et s.). La «rétention» du sang dans les jambes est plus importante lors de la simple station debout que lors de la marche (pompe musculaire). Inversement, lors de la station debout, il se produit une baisse de pression dans les veines céphaliques. Cependant, le *point indifférent* de la pression veineuse ne se modifie pas en dessous du diaphragme lors des changements de position.

La **pression veineuse centrale** (pression dans l'oreillette droite, normalement de 0-12 cmH 0 [0-9 mmHg]) *dépend surtout du volume de sang.* Sa mesure est utile pour surveiller, en clinique, les variations du volume sanguin (par ex. lors des perfusions). Une augmentation de la pression veineuse centrale (> à env. 20 ciru-LO [15 mmHg]) se produit en cas d'insuffisance cardiaque, lorsque l'effet pompe du cœur est insuffisant; ceci se rencontre en pathologie, et dans les conditions physiologiques, lors de la grossesse.

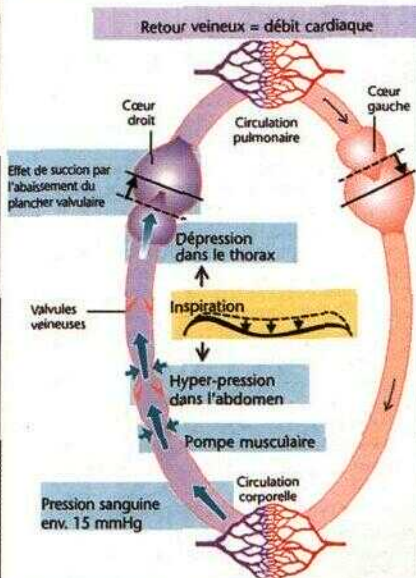
A. Effets sur la fonction cardiaque







B. Retour veineux



Pression artérielle

Lorsqu'on parle de pression sanguine, il est question, en fait, de la *pression artérielle systémique* Dans l'aorte, celle-ci augmente durant la phase d'éjection systolique Jusqu'à une valeur maximale, la **pression systolique** (P), pour descendre, durant la diastole et la phase de mise en tension (valve aortique fermée), jusqu'à une valeur minimale, la **pression diastolique** (P) (Aletp 191, A2) La différence P_S - P_D constitue la **pression différentielle** Elle est fonction du volume d'éjection systolique (V) et de la compliance (capacitance = AV/AP, p 188) des artères Pour un V_{ES} donne et une compliance des vaisseaux diminuée, P_S augmente davantage que P_D, c'est-à-dire que la pression différentielle augmente (ce qui est fréquent lors du vieillissement, v ci-dessous) II en est de même, lorsque pour une compliance donnée, le V_{ES} augmente

Si la **résistance périphérique totale** (RPT p 188) **augmente** et que le V_{ES} est éjecte aussi rapidement que précédemment P_S et P_D augmentent dans la même proportion et la pression différentielle reste inchangée Toutetois 1 augmentation de RTP allonge généralement la durée d éjection et le rapport augmentation du volume artériel/écoulement périphérique durant 1 éjection diminue En conséquence P_S augmente moins que Pp et la *pression différentielle diminue*

Valeurs normales. Jusqu'à l'âge de 45 ans, on note normalement au repos (position assise ou allongée), une P_D de 60-90 mmHg et une P de 100-140 mmHg Entre 45 et 60 ans d'âge et au-delà de 60 ans, des P_S respectives jusqu'à 150 mmHg et jusqu'à 160 mmHg sont considérées comme normales (C) Une pression artérielle parfaitement régulée (p 212) est indispensable pour l'approvisionnement des tissus

Une pression artérielle trop faible **(hypotension)** peut conduire a un *état de cho*< (p 218) a 1 *anoxie* (p 130) et à la mort tissulaire Une pression artérielle trop élevée chroniquement **(hypertension** p 216) est elle aussi nuisible car les vaisseaux sanguins en souffrent (en particulier au niveau du cœur du cerveau des reins, et de la peau)

La **pression artérielle moyenne** (durant le décours temporel du cycle cardiaque) permet de déterminer la perfusion périphérique (p 188)

Cette pression peut être estimée a partir d un enregistrement graphique de la courbe de pression artérielle (A) (par ex par cathetensme artériel) ou mieux en *réduisant l amplitude* des oscillations enregistrée sur cette courbe jusqu'à ne laisser apparaître que leur trace moyen

Bien que la pression moyenne diminue de l'aorte jusqu'aux grandes artères, la pression systolique dans les grandes artères (par ex l'a fémorale) est généralement plus élevée que dans l'aorte (comparer **Al** et A2) Ceci est dû a leur moindre compliance (v aussi vitesse de l'onde pulsatile, p 190)

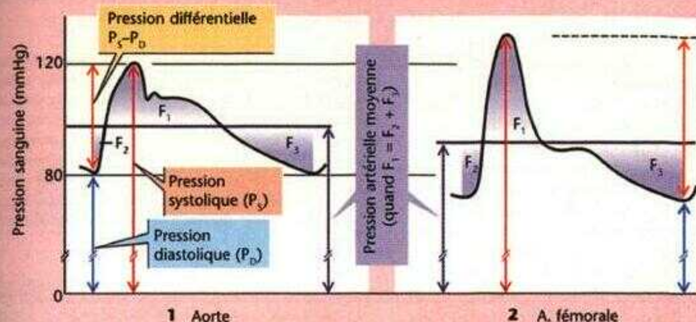
On peut mesurer la **pression artérielle** *directement* à l'aide d'une aiguille placée dans le flux sanguin Par rapport à l'aorte, la courbe de pression artérielle dans les artères périphériques est décalée par la durée de propagation de l'onde de pression ou onde pulsatile (3-10 m/s, p 190) et de forme différente (Al, 2, courbes de pression retranscntes) En pratique, la pression artérielle est mesurée *indirectement* (à hauteur du cœur) par la méthode de *Riva Rocci* (B)

Un brassard gonflable, relie a un manomètre, est placé autour du bras et un stéthoscope au niveau du pli du coude en regard de 1 artère numérale Le brassard est gonfle a une pression largement supérieure a ld P_S maximale (le pouls radial disparaît !) Ensuite l'on dégonfle peu a peu le brassard (2 a 4 mmHg/s) II apparaît un premier bruit (*bruits dt. Korotkow*) synchrone de la réapparition du pouls qui situe la limite de la P, (1[e] lecture) Ce bruit s amplifie d abord pour s atténuer rapidement et devenir plus sourd lorsque la pression du brassard chute au dessous de la P_D (2[e] lecture)

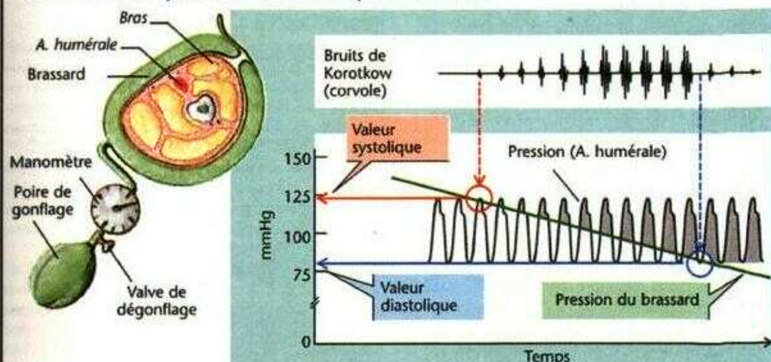
Sources d'erreurs de mesure de la pression artérielle. Lorsqu'on renouvelle la mesure la pression du brassard doit être au préalable totalement supprimée durant 1 a 2 min sinon le barrage veineux risque de simuler une P_D accrue La largeur du brassard devrait également être supérieure de 20% au diametie du bras, un brassard relativement trop étroit (bras de sujets ayant une surcharge pondérale ou bras d athlète, mesure au niveau de la cuisse) simule également une P plus élevée

La **pression sanguine** est beaucoup plus basse dans **l'artère pulmonaire** que dans l'aorte (p 186) Une autre particularité de la circulation pulmonaire est la minceur relative des parois des vaisseaux ainsi que la grande souplesse de leur environnement (tissu pulmonaire rempli d'air) Une augmentation du débit du ventricule droit entraîne, de ce fait, une dilatation des vaisseaux pulmonaires, c'est a-dire une diminution de leur résistance (D) Ceci évite qu'une augmentation du Qc (par ex durant l'exercice) ne provoque une trop forte élévation de pression dans les artères pulmonaires Les vaisseaux pulmonaires font en même temps fonction de réservoir pour absorber les variations transitoires du volume sanguin (p 204)

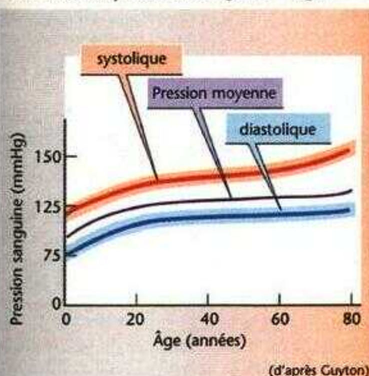
A. Décours temporel de la pression sanguine artérielle



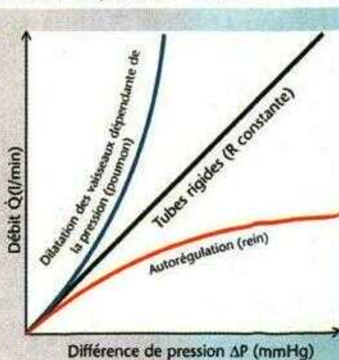
B. Mesure de la pression artérielle d'après Riva-Rocci



C. Relation pression sanguine – âge



D. Relation pression – débit



!

1 Processus d'échanges au niveau de l'endothélium

L'approvisionnement et l'épuration des cellules se t'ait au niveau des capillaires et des veinules postcapillaires *(vaisseaux d'échanges;* p. 188). Leur paroi endothéliale comporte des *«pores fonctionnels»* de petite taille (env. 2-5 nm) ou plus grands (20-80 nm, principalement dans le l'oie et les reins), qui correspondent à des fentes intercellulaires ou à des fenestrations de l'endothélium. La perméabilité de l'endothélium est très variable selon les organes. Alors qu'il permet le libre passage de l'eau et des ions inorganiques, l'endothélium est largement imperméable aux cellules sanguines et aux grosses protéines. Certaines grosses molécules peuvent toutefois traverser cette barrière par transcytose ou grâce à des transporteurs (p. 26 et s.).

Filtration et réabsorption. Au niveau de l'ensemble des sites vasculaires d'échanges de l'organisme (sauf les reins), 20 litres de liquide filtrent vers le milieu interstitiel en 24 heures. 18 litres sont reabsorbés par jour, c'est-à-dire retournent dans les capillaires. La différence, soit 2 1/j, retourne dans le circuit sanguin par la **voie lymphatique** (A).

Le taux de filtration (ou de réabsorption) Q_f est déterminé à partir du **coefficient de filtration** K_f (= perméabilité à l'eau *k* . surface d'échange S) de l'endothélium, et de la **pression effective de filtration** P_{eff} (Q, = P_{eff} • K_f). Le K_f est plus élevé dans la branche veineuse du système d'échanges (plus large et k >) que dans la branche artérielle. La réabsorption nécessite donc un trajet plus court ou bien une différence de pression moindre que la filtration initiale (A). P_{eff} est la différence entre la *différence de pression hydrostatique* AP et la *différence de pression oncotique* An; *(osmotico-colloïdale)* entre l'intérieur et l'extérieur de la paroi capillaire *(loi de Slarling;* A), où AP = pression sanguine dans les capillaires (P) - pression du liquide interstitiel (P_{int}, normalement - 0 mmHg). Par rapport au cœur, AP est d'environ 30 mmHg à l'extrémité artérielle des capillaires systémiques et chute à 22 mmHg à l'extrémité veineuse. $\Delta\pi$ (env. 24 mmHg; A) s'oppose à AP ; il en résulte que la filtration (P „ = +6 mmHg) se change en réabsorption lorsque P_{eff} devient négative (dans les poumons, AP n'est que de 10 mmHg, d'où une P_{eff} très basse). $\Delta\pi$ existe du fait que la concentration en protéines (surtout l'albumine) est plus élevée dans le plasma que dans le milieu interstitiel (AC $_{rot}$ — 1 mmol/1) et augmente lorsque le coefficient de reflexion pour les protéines plasmatiques (σ_{prot}) est proche de 1,0, donc que la perméabilité à ces protéines devient de plus en plus réduite **($\Delta\pi = \sigma_{prot} \cdot R \cdot T \cdot \Delta C_{prot}$; p. 377).**

En dessous du niveau du cœur, la **pression hydrostatique** de la colonne de sang s'ajoute à la pression dans la lumière des capillaires (environ + 90 mmHg dans les pieds '). La station debout (surtout) au repos conduit à des taux de filtration élevés compensés par *«autorégulation»* a) car du fait de la sortie d'eau, la concentration en protéines dans les capillaires augmente aussi (chute normale au niveau des capillaires glomérulaires ; p. 152), ainsi donc que $\Delta\pi$, et b) parce qu'une filtration amplifiée augmente P_{int}, ce qui diminue AP.

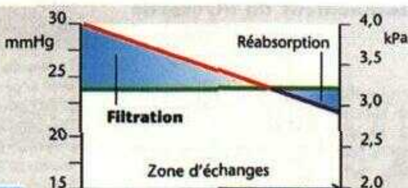
Lorsque la quantité de filtrat dépasse la somme du volume réabsorbé et du retour dans la lymphe, il se produit des **œdèmes,** une *ascite* dans la région portale, un *œdème pulmonaire* dans la petite circulation.

Parmi les **causes d'œdèmes**, on peut noter (B) :

- Une augmentation de la pression sanguine à l'extrémité artérielle des capillaires (Bl), suite à une vasodilatation précapilldire (P ↑), surtout lorsqu'elle est associée a une augmentation de la perméabilité aux protéines (o $_{rot}$ ↓, d'où $\Delta\pi$,1,), par ex. lors d'inflammations ou d'une anaphylaxie (histamine, bradykinme. etc.).
- Une augmentation de la pression veineuse (P ↑ à l'extrémité des capillaires (B2) qui, par ex., peut être causée localement par une thrombose veineuse ou au niveau systémique par l'insuffisance cardiaque *(œdème cardiaque).* Une stase portale provoque une *cifctte.*
- Une diminution du taux des protéines (surtout l'albumine) plasnutiques qui s'accompagne d'une chute trop importante de AJI **(B3** et p. 379, A) et dont la cause est une perte rénale de protéines (protémurie), une insuffisance de la synthèse protéique dans le foie (lors d'une cirrhose par ex.) ou bien un catabolisme élevé des protéines plasmatiques pour couvrir les besoins énergétiques de l'organisme dans le cas d'une carence en protéines *{œdème de faim)*
- Une diminution du flux lymphatique (B4) pouvant conduire à des œdèmes locaux, soit par compression (tumeurs), interruption (opérations), destruction (radiothérapie), ou par barrage (bilharziose) des voies lymphatiques.
- Une augmentation de volume (compliance) du tissu interstitiel favorise la formation d'œdèmes, de même une pression hydrostatique élevée dans les membres inférieurs peut causer des œdèmes des chevilles **(B,** photo).

Diffusion. Les flux d'eau à travers la paroi capillaire entraînent certes des particules dissoutes (« solvent drag»; p. 24), toutefois les *échanges de méîaboîîîes par diffusion* (p. 20) ont quantitativement le rôle prépondérant dans ces transferts. L'existence d'une différence de concentration d'une substance donnée entre le plasma et le liquide interstitiel conduit à une diffusion nette de cette substance (par ex. O_2, CCy.

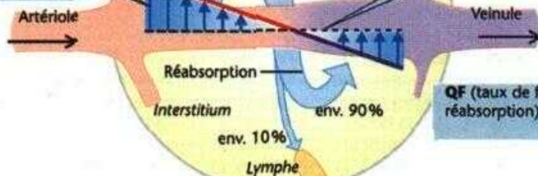
A. Echanges liquidiens au niveau des capillaires et des veinules



Filtration
= Réabsorption + flux lymphatique

P_{eff} (pression de filtration)
$= \Delta P - \Delta\pi$

K_f (coefficient de filtration)
= K (perméabilité à l'eau)
· S (surface d'échange)



QF (taux de filtration – taux de réabsorption) = $P_{eff} \cdot K_f$

B. Cause de l'œdème

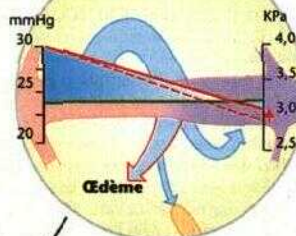
Antériole
Veinule

1

Vasodilatation précapillaire → Augmentation de la pression capillaire

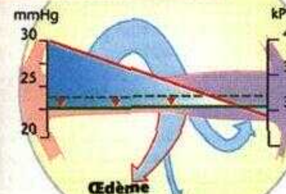
2

Augmentation de la pression veineuse



3

Diminution des protéines plasmatiques



4

Diminution du flux lymphatique

Filtration
> réabsorption + flux lymphatique

Œdème
(par ex. œdème des chevilles)



Approvisionnement du myocarde en O_2

Le myocarde est perfusé par les deux artères coronaires qui partent de la racine de l'aorte. L'artère coronaire droite (env. 1/7 du débit sanguin) approvisionne, normalement, la plus grande partie du ventricule droit, la coronaire gauche (6/7 du débit sanguin) irrigue le ventricule gauche (A). La part des deux artères dans l'irrigation du septum est variable.

Le **débit de perfusion coronaire (Q)** est **phasique** : au cours du cycle cardiaque, il varie très fortement du fait de la forte pression des tissus extravasculaires durant la systole **(B,** C). Alors que le Q_{cor} au voisinage de l'épicarde ainsi que dans les grosses branches des artères coronaires situées dans cette zone ne sont pas dffectés, les vaisseaux voisins de l'endocarde du *ventricule gauche* sont comprimés durant la systole, car, pendant cette phase, la pression extravasculaire (- pression dans le ventricule gauche, P_{VG}) dépasse la pression dans la lumière des artères (C). La perfusion du ventricule gauche est donc essentiellement limitée à la diastole **(B,** au milieu). Ceci concerne beaucoup moins le *ventricule droit* du fait de la faible pression ventriculaire (P_{VD}) **(B,** C).

La **consommation d'O_2 ($\dot{V}_{O2}$)** du myocarde est égale au produit du $\dot{Q}_{cor}$ par la *différence de concentration artérioveineuse en Oy* (Ca-Cv) Lorsque le besoin en O_2 est accru **(D,** à droite) l'augmentation de la $\dot{V}_{O2}$ du myocarde ne peut, pour l'essentiel, être assurée que par une augmentation du Q_{cor}, c'est-à-dire par une vasodilatation, car pour le cœur, $(Ca\text{-}Cv)_{O2}$ = 120 ml/1 de sang, ce qui est relativement élevé et, de ce fait, le taux d'utilisation d'O_2 $(Ca\text{-}Cv)_{O2}/Ca_{O2}$ = 120/210, d'env. 60% déjà au repos, ne peut être que peu augmenté.

Dans le myocarde, **l'adaptation de l'apport d'O_2 aux besoins d'O_2** se fait, en premier lieu, par une *modification de la résistance vasculaire* (D, à gauche). Dans les conditions normales, la résistance des vaisseaux coronaires (distaux) peut diminuer jusqu'à 1/4 de sa valeur de repos *(réserve coronaire).* De ce fait, le Q (environ 250 ml/min au repos) peut être multiplié par 4-5, et ainsi assurer les besoins en O_2 qui sont 4 à 5 fois supérieurs lors d'une activité physique intense.

Si la lumière des grosses artères coronaires est rétrécie en cas **d'artériosclérose,** la pression sanguine diminue en aval de la sténose, ce qui induit une autorégulation (v. ci-dessous) par vasodilatation des vaisseaux distaux. Ceci provoque, déjà au repos et selon l'importance de la sténose, l'utilisation d'une partie (ou la totalité) de la réserve coronaire, de sorte qu'un besoin accru en 0 (D) ne peut plus être totalement couvert par un apport **d'O_2** plus élevé (D) : c'est l'insuffisance coronaire.

Le besoin en O_2 du myocarde **augmente,** d'une part, avec la performance du cœur (travail/temps plus élevé, p. 202 et s.), donc pour une fréquence plus éle\ée et/ou une contractilité supérieure, par ex. lors d'un **exercice corporel** (D, à droite), d'autre part, avec le produit de la *tension île la paroi* (S_{ventr}) *par* la durée de la systole (= *tension-time index}.* Etant donné que S , = P • r /2w (Laplace, p. 188, relation 8.4b), la $\dot{V}_{O2}$ est plus élevée pour une forte pression ventriculaire et un petit volume d'éjection systolique que pour une faible pression ventriculaire et un important volume systolique, bien que le travail (P • V) soit identique. Dans le premier cas, la puissance du cœur est diminuée, c'est-à-dire que pour une P_{ventr} plus élevée, par ex. dans l'hypertension, la consommation **d'O_2** est supérieure pour le même travail **(D,** à droite).

Du fait que le myocarde travaille en aérobie, un besoin élevé en O_2 exige une réponse vasodilatatnce rapide. Cette **autorégulation du diamètre des vaisseaux coronaires** est contrôlée par plusieurs facteurs :

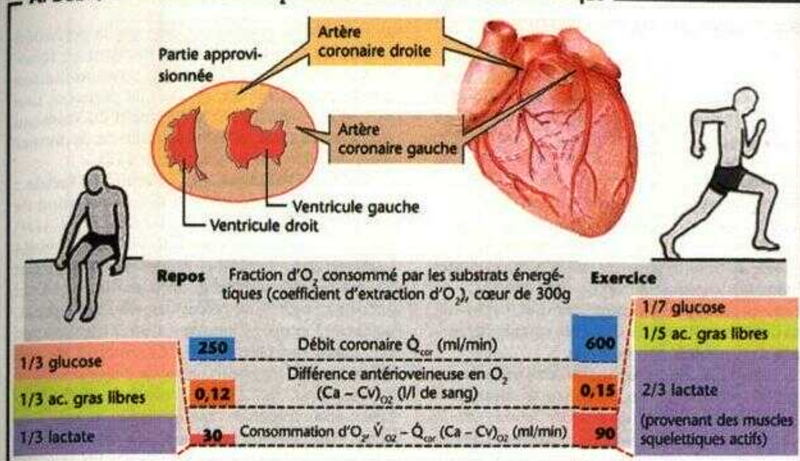
• *Facteurs métaboliques.* Par leur effet vasodilatateur : (a) un *manque d'O_2*, car l'O_2 a un effet vasoconstricteur; (b) l'adénosine; l'AMP ne peut plus être suffisamment régénéré en ATP lors d'un déficit en *Op* de sorte que les concentrations d'AMP et d'adénosine (produit de son catabolisme) augmentent dans le myocarde. L'adénosine agit, via les récepteurs A sur **la** paroi musculaire des vaisseaux et les dilate (augmentation de l'AMPc); (c) l'accumulation **de** *lactate* et *d'ions H^+* (issus du métabolisme anaérobie du myocarde) ; (d) la *prostaglandine 1.*

• *Facteurs endothéliaux.* L'ATP (par ex. des thrombocytes), la bradykinine, l'histamine et l'acétylcholine ont un effet vasodilatateur. Cependant, ils agissent indirectement, du fait qu'ils induisent dans l'endothélium la sécrétion de *monoxyde d'azote* (N0) qui, ensuite, diffuse dans les cellules musculaires et conduit à une vasodilatation (p. 279 E).

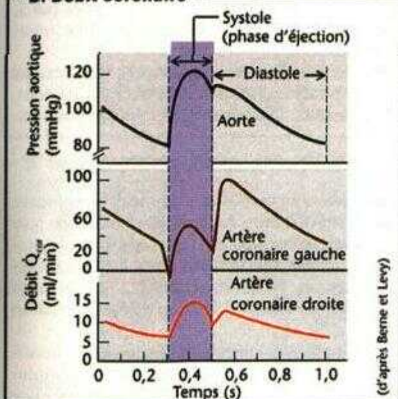
• *Facteurs neurohumoraux.* **L'***adrénaline* ainsi que la *noradrénaline* libérée par les terminaisons nerveuses sympathiques ont une action vasodilatatrice au niveau des récepteurs p -adrénergiques des vaisseaux coronaires distaux.

Selon les disponibilités, le myocarde peut utiliser le *glucose,* les *acides gras libres,* le *lactate,* entre autres, comme **substrats énergétiques** pour s'enrichir en ATP. Les trois substrats, répartis selon leur part respective dans l'utilisation d'O_2 (« *coefficient d'extraction de l'O_2*»), interviennent le plus souvent *au repos,*, chacun pour un tiers. Lors d'une *activité* physique, l'organisme consomme surtout le **lactate** en provenance des muscles squelettiques, où il n'est pas utilisé (A, p. 72 et 282).

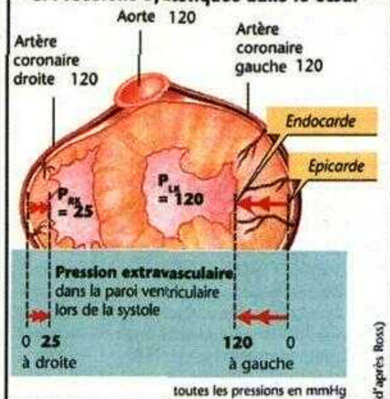
A. Débit, consommation en O_2 et en substrats du muscle cardiaque



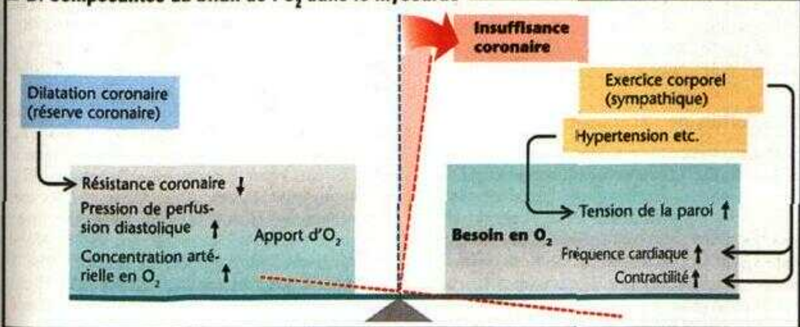
B. Débit coronaire



C. Pressions systoliques dans le cœur



D. Composantes du bilan de l'O_2 dans le myocarde



Régulation de la circulation

Le rôle de la régulation circulatoire est de garantir l'approvisionnement en sang quelles que soient les conditions *ambiantes* et *l'activité* de l'individu (p. 74). Pour ce faire, il faut que a) l'activité cardiaque et la pression sanguine soient soumises à une régulation optimale *(homéostasie),* b) que chaque organe puisse bénéficier *d'une perfusion sanguine minimale, c)* qu'une *répartition* du débit sanguin au profit des organes en activité (par ex. les muscles) et aux dépens des organes au repos (dans cet ex. : le tractus digestif) soit assurée, car une perfusion maximale simultanée de tous les organes dépasserait les capacités du cœur (A).

Le **contrôle de la perfusion des organes** se fait d'abord par une modification du **diamètre des vaisseaux.** L'état de tension *(tonus}* de la musculature des vaisseaux est sensible : 1. à des *facteurs locaux* (B2a/b), 2. à des *signaux nerveux* (Bla/b) et, 3. à des *signaux hormonaux* **(B3a/b).** La plupart des vaisseaux sont, au repos, dans un état de tension moyenne *(tonus de repos).* La dénervation provoque une dilatation partielle des vaisseaux ; il s'établit un *tonus de base.* Celui-ci resuite de dépolarisations spontanées de la musculature lisse des vaisseaux (p. 70).

Régulation locale de la circulation (autorégulation)

Elle a deux **fonctions :**

• Dans certains organes, l'autoregulation sert à assurer une *perfusion constante en réponse aux variations de pression artérielle* (par **ex.** vasoconstriction lors d'une augmentation de la pression artérielle dans le rein; p. 150).

• La deuxième fonction de l'autoregulation est d'ajuster la perfusion à l'activité de l'organe, c'est-à-dire en fonction de son activité métabolique *(autorégulation métabolique).* Ainsi, dans le cas du muscle cardiaque ou du muscle squelettique par ex., la perfusion peut augmenter de plusieurs fois la valeur de repos (A et p. 210).

Mécanismes de l'autoregulation

◆ **Effet myogène** (dépendant de la musculature des vaisseaux, *Bayiiss) :* une distension de la paroi des petites artères et des artérioles sous l'effet d'une augmentation de la pression sanguine provoque une contraction de leur musculature vasculaire **(B2a),** par ex. dans les reins, le tractus gastrointestinal et le cerveau, mais pas dans la peau et les poumons.

• Un manque d'O_2 provoque **généralement une** *vasodilatation ce* qui veut dire que la perfusion et donc le transport d'O_2 augmentent en fonction de l'accroissement de la consommation d'O du tissu. Par contre, dans le poumon, une PO réduite dans l'environnement du vaisseau se traduit par une vasoconstriction de ce dernier *(vasoconstriction hypoxique ',* p. 122).

• **Réponse métabolique** (chimique) **locale :** une augmentation locale de la concentration de *métabolites* tels que le COy *les ions H⁺, l'ADP, l'AMP, l'adénosine* ainsi que les *ions K** dans l'interstitium a un effet vasodilatateur surtout au niveau des artérioles précapillaires. Ceci accroît la perfusion, effet qui, non seulement, améliore l'approvisionnement en substrats et en ***Oy*** mais accélère aussi l'évacuation de ces métabolites. L'irrigation sanguine du *cerveau* et du *myocarde* (p. 210) est presque exclusivement sous contrôle métabolique local. Ces effets métaboliques ajoutés à ceux de la carence en 0 expliquent qu'après un blocage **de** l'irrigation sanguine (garrot, etc.) l'augmentation de la perfusion peut être multipliée par 5, dès que le blocage est levé *(hyperémie réactionnelle).*

• Diverses *substances vasoactives* (par ex. **les** prostaglandines) parmi celles citées ci-dessous, interviennent également dans l'autoregulation.

Contrôle hormonal de la circulation

Les hormones vasoactives ont une action propre sur la musculature des vaisseaux sanguins (par ex. l'adrénaline), ou bien elles induisent localement la libération de **substances** dites **vasoactives** (par ex. N0, endothéline, etc.) qui agissent par voie paracrine sur le lieu de leur libération (B).

• Le monoxyde d'azote (N0) a un effet *vasodilatateur.* Il est notamment produit par *Vendothélium,* suite à la liaison de 1'*acétylcholine* (récepteurs M), de *l'ATP,* de l'*endothéline* (récept. ETg) ou de *l'histamine* (récept. H_1) à la membrane des cellules endothéliales (p. 278). Le N0 diffuse dans les cellules musculaires voisines dont il supprime l'activité tonique et donc dilate les vaisseaux.

• L'endothéline-1 peut, d'une part, libérer le N0 dans l'endothélium via les récepteurs **ET_B** *(vasodilatation, v.* ci-dessus), d'autre part, elle a un effet *vasoconstriteur* par les récepteurs **ET_A** de la musculature vasculaire. Ainsi, si par ex. *l'angiotensine II* ou *l'ADH (*= vasopressine ; récept. V_1) se lient à la membrane des cellules endothéliales, celles-ci libèrent l'endothéline-1 qui diffuse vers les couches musculaires voisines et provoque **leur contraction via les** récepteurs **ET_A**.

»

A. Perfusion des organes

Perfusion

Selon l'entraînement 15-25 l/min

Perfusion maximale

Perfusion de repos

l/min

l/ (min.kg d'organe)

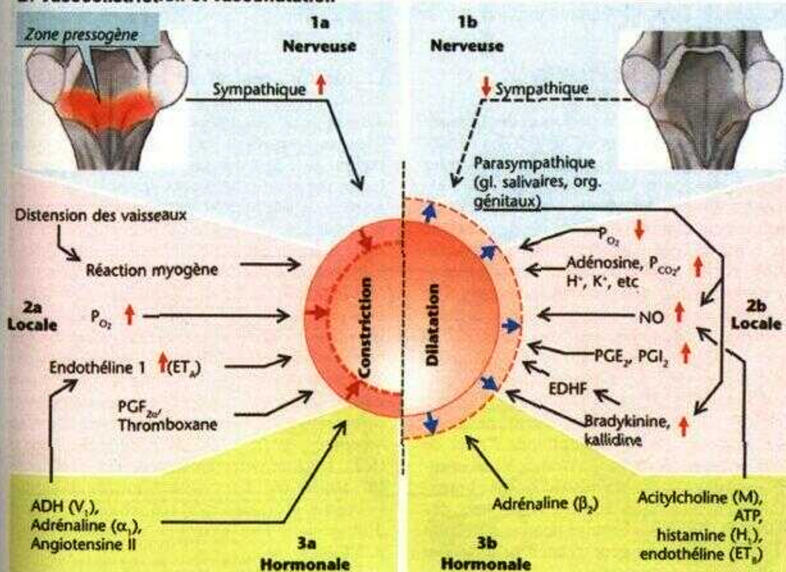
par rapport au poids de l'organe

par rapport au poids de l'organe

6
5
4
3
2
1

Muscles squelettiques
Tractus digestif
Peau
Foie (artère hépatique)
Cerveau
Reins
Muscle cardiaque

B. Vasoconstriction et vasodilatation



• **L'adrénaline,** sécrétée par la médullosurrénale (p. 86), a un effet *vasoconstricteur (récept. α_1 adrénergiques)* à concentration élevée; à faible concentration, elle est *vasodilaîatrice* par l'intermédiaire des *récepteur', β_2-adrénergiques* au niveau des muscles squelettiques, du myocarde et du foie (C). Physiologiquement, son action est principalement fonction de la prédominance de l'un ou de l'autre type de récepteurs. Dans les *vaisseaux rénaux* et *cutanés,* par exemple, les récepteurs cii-adrénergiques sont prédominants.

• **Eicosanoïdes** (dérivées de l'acide arachidonique; p. 269) : la *prostaglandine* (PG) $F_{2\alpha}$ les *thromboxanes* A_2 *et* B_2 ont un effet *vasocons-Incleur,* alors que les PGE_2 ET PGI_2 sont *vasodilatatrice',. L'EDHF* (endothelium-derived hyperpolarizing factor) identifié comme 11,12-epoxyeicosatrienat (11,12-EET) et dont la sécrétion dans l'endothélium est stimulée par la hradykinine (v. ci-dessous), possède également un effet vasodilatateur. Il agit en ouvrant les canaux K^+ des cellules musculaires des vaisseaux et les hyperpolarise de ce fait, ce qui diminue leur concentration cytosolique en Ca^{2+}.

• La **bradykinine** et la **kallidine** qui sont scindées à partir des kininogènes du plasma, par l'enzyme *kallicréine,* ainsi que **l'histamine,** ont un effet *vasodilatateur.* Toutes trois ont également une influence sur la perméabilité vasculaire (par ex. lors d'inflammations) et sur la coagulation du sang.

Contrôle nerveux de la circulation

Le contrôle nerveux de la perfusion des organes **(Bl** a/b) s'exerce surtout au niveau des petites *artères et* des grandes *artérioles* (p. 188), celui du retour veineux du sang au cœur (p. 204) s'effectue au niveau des veines (modification de leur fonction capacitive). Dans les deux cas, la voie régulatrice est généralement le **sympathique (Bla** et p. 78 et ss.), dont la **noradrénaline** est (sauf dans les glandes sudonpares) le médiateur postganglionnaire. Elle se lie aux *récepteurs α_1 adrénergiques* des vaisseaux et exerce un effet *vasoconstricteur* (B). La cessation du tonus sympathique engendre une *vasodilatation* **(Bib).** Les vaisseaux des glandes salivaires (sécrétion accrue) et des organes génitaux (érection) qui se dilatent sous l'effet de *stimuli parasympathiques* ayant comme intermédiaires des substances vasoactives (la bradykinine ou le N0 ; v. ci-dessus), constituent des exceptions. En outre, certains neurones libèrent du *CGRP* (calcitomn gene-related peptide) qui est un puissant vasodilatateur.

La coordination nerveuse de la perfusion des organes se fait principalement par deux voies : (a) par *coactivation d'origine centrale* (par ex. lors d'une activation d'un groupe musculaire, le cerveau envoie aussi des impulsions aux centres régulateurs de la circulation), ou (b) par *voie réflexe* à partir des organes dont l'activité et le métabolisme sont modifiés. Lorsque des influences locales et nerveuses sont en conflit, par exemple lors de la stimulation sympathique durant le *travail musculaire,* les influences métaboliques locales prédominent, ce qui entraîne une vasodilatation dans le **muscle** actif, alors que le sympathique restreint la perfusion des autres muscles .squelettiques. La perfusion de la **peau** est essentiellement sous le contrôle du système nerveux; d'une part, elle intervient à des fins thermorégulatrices (p. 224), d'autre part, lors d'un déficit du volume sanguin, une vasoconstriction des vaisseaux cutanés permet de mobiliser le sang au profit des organes vitaux comme le cœur et le SNC (pâleur cutanée lors d'une centralisation de la circulation; p. 218).

Lorsque la température est très basse, la vasoconstriction d'ongine thermique au niveau de la peau est périodiquement levée *(réaction de Lewis)* pour éviter des lésions cutanées Le **réflexe d'axone** joue un rôle important dans ce mécanisme : par ex une impulsion afférente venant de la peau retourne à la périphérie par des fibres nerveuses efférentes. L'érythrodermie due au grattage (*dermographisme*) est provoquée par un mécanisme analogue.

Le contrôle central de la circulation (C), incombe au SNC où il siège dans le bulbe et dans le pont. Ces zones reçoivent les informations transmises par les **récepteurs de la circulation.** Il s'agit des récepteurs du système à haute pression (récepteurs sensibles à *l'étirement* ou à la *pression* dans l'aorte et dans les a. carotides ; R_D en C), des récepteurs du système à basse pression (récepteurs sensibles à *Vétirement* dans la *veine cave* et dans les *oreillettes ;* R_A et R_B en C) et de ceux du ventricule gauche (R_V en C). Ces récepteurs évaluent la *pression artérielle, la fréquence du pouls* (R_D et R_V) et la *pression de remplissage* du système à basse pression (par là même le *volume sanguin) :* les récepteurs A (R_A) réagissent principalement lors de la contraction auriculaire et les récepteurs B (R_B) lors du remplissage passif (C2). Lors de perturbations de ces grandeurs, les zones régulatrices concernées du SNC (« centres» circulatoires) répondent par l'envoi d'impulsions vers le cœur et les vaisseaux **(D** et p. 5 C2).

Dans le « **centre** » **circulatoire** se trouve, en position latérale, une *zone «pressogène»* (C,

C. Contrôle central de la circulation

1

Cortex

Système limbique

Hypothalamus

Température

Centre respiratoire

Zone pressogène

Centres circulatoires mésencéphalique et bulbaire

Zone dépressogène

Parasympathique

Noyau du vague

Nerf cranien IX

N. vague (X)

Sympathique

Inhibition

Chaine ganglionnaire

Moelle épinière

2

Modère l'activité cardiaque

Sinus carotidien

R_D

A. carotide commune

Aorte

Renforce l'activité cardiaque

Pression aortique

R_D PA

Pression ventriculaire

R_V PA

Pouls veineux

R_A PA

R_B

2 Potentiels d'action (PA) afférents des récepteurs de la circulation

(d'après Paintal)

Veines

Vasoconstriction (récepteurs α_1)

Artérioles

R_A

R_B

Nœud AV

Nœud sinusal

Cœur

R_V

en rouge), dont les neurones (voies bleues) envoient continuellement des impulsions au cœur et aux vaisseaux par le système sympathique ; celui-ci exerce donc une *action stimulante sur le cœur* (fréquence, force de contraction) et (principalement) une action *vasoconstrictrice (tonus de repos).* Les zones «pressogènes» sont en liaison étroite avec des neurones situés en position plus médiane *(champ «* dépressogène » ; C, en bleu) ; ces deux zones sont aussi reliées aux noyaux du *nerf vague (C,* en vert), dont l'excitation conduit à une diminution de fréquence et de la vitesse de conduction dans le cœur (C, voies orange).

Les impulsions afférentes des **réflexes** homéostatiques **circulatoires (D3** a/b) passent par des voies qui vont des barorécepteurs de l'aorte et du sinus carotidien vers les centres nerveux (C, voies vertes) ; ces impulsions assurent en premier lieu la stabilité de la *pression artérielle* (régulation de la pression sanguine). Une *hyperpression aigué* augmente la fréquence des impulsions afférentes et active le champ dépresseur, dont la réponse réflexe (dépressive) provoque une diminution du débit cardiaque (Qc) via le nerf vague, ainsi qu'une inhibition de l'innervation sympathique, ce qui entraîne une vasodilatation et, en conséquence, une diminution de la résistance périphérique totale (RPT) **(D4** a/b). Ces deux effets conduisent à une chute de la pression qui était anormalement élevée. A l'inverse, une *forte chute de la pression sanguine* active les zones pressogènes, ce qui entraîne une augmentation du débit cardiaque et de la RPT, de sorte que la pression se rétablit.

C'est grâce aux propriétés des récepteurs sensibles aux différences de pression (p. 312 et s.) que cette régulation de la pression sanguine peut s'effectuer lors de **variations** aiguës de pression, c'est-à-dire qu'elle atténue les fluctuations brutales de pression qui se produisent par ex. lors de *changements posturaux du corps* (position couchée/debout) du fait de nouvelles répartitions du sang. Le retour veineux modifié par ces processus conduirait à des oscillations importantes de la pression si ces réflexes d'homéostasie circulatoire n'avaient pas lieu *(réaction orthostatique',* p. 204). De même, une **diminution de la PO_2** ou une augmentation de la PCO_2 *(liaisons croisées avec le centre respiratoire)* du sang conduisent à une réaction pressogène, c'est-à-dire à une élévation de la pression artérielle indispensable dans ces cas.

Cependant, si la pression sanguine est élevée de manière *chronique* (*hypertension*, v. ci-dessous), cette pression *excessive* est soumise à une stabilisation par ces réflexes circulatoires, ce qui empêche les hypotenseurs d'agir sur l'hypertension chronique, mais ils contribuent plutôt à la fixer.

Une *augmentation* transitoire *du retour veineux* (par ex. lors d'une perfusion intraveineuse) conduit aussi à une stimulation de l'action cardiaque (D, à droite). La signification physiologique de cette action réflexe, appelée *réflexe de Bainbridge,* n'est pas évidente. Il complète sans doute le mécanisme **de** Frank-Stariing (p 202et&.)

Hypertension

L'hypertension caractérise une élévation chronique de la pression artérielle systémique. En règle générale, le critère décisif est l'obtention d'une pression diastolique supérieure à 90 mmHg pour des mesures répétées effectuées au repos par la méthode de Riva-Rocci (p. 206). Le non-traitement ou un traitement inadéquat provoque une surcharge du ventricule gauche qui doit travailler plus et s'hypertrophie, ce qui conduit à la longue à une *insuffisance ventriculaire gauche.* En outre, l'hypertension constitue un facteur de risque *d'athérosclérose* et ses conséquences (infarctus du myocarde, attaque, lésion rénale, etc.), et aboutit à une diminution de la durée de vie d'une part importante de la population.

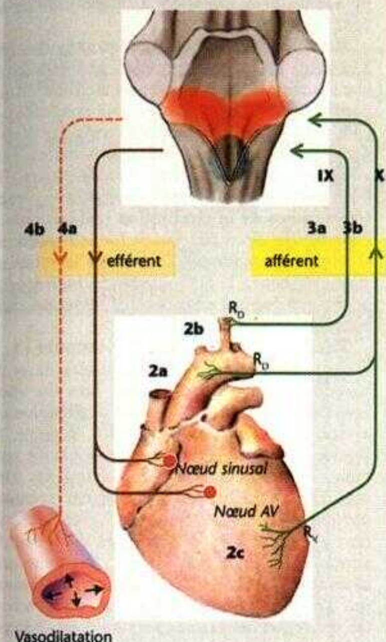
L'hypertension **peut** avoir **pour** cause : a) une augmentation du volume du compartiment extracellulaire (VEC), accompagnée d'un retour veineux plus important, d'où une élévation consécutive du débit cardiaque **(hypertension de «volume»)** ou, b) une augmentation des résistances périphériques **(hypertension de «résistance»)** Comme les différents types d'hypertension provoquent des lésions des parois artérielles dont les résistances augmentent, l'hypertension de type 'a' se transforme dans le temps en type 'b' ; il s'établit donc, quelle que soit l'origine de l'hypertension, un cercle vicieux

Le VEC devient plus important si l'entrée de NaCl (et d'eau) est supérieure à la sortie Une des causes de la forme la plus commune **d'hypertension** appelée *essentielle* ou **hypertension primaire** pourrait être *Y apport alimentaire* généralement trop *riche en NaCÎ* surtout chez les patients dits sensibles au sel. Une hypertension de «volume» se produit également si, consécutivement à une insuffisance rénale par ex., un apport relativement faible en NaCl ne peut plus être équilibré, ou si une tumeur surrénale produit de manière incontrôlée une trop grande quantité d'aldostérone, amenant ainsi une rétention de Na^+

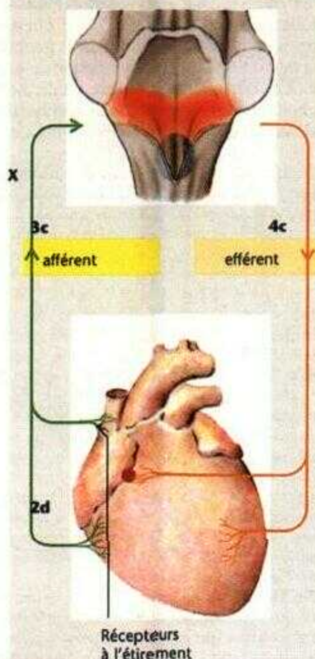
D'autres causes importantes de l'hypertension artérielle sont le **phéochromocytome,** tumeur produisant des catécholammes qui induisent à la fois une augmentation du Qc et de la RPT, ainsi que **l'hypertension rénale** (suite à une sténose rénale par ex.) Dans ce dernier cas, la libération de rénme est accrue ce qui augmente la pression sanguine par le système rénine-angiotensine (p 184)

D. Réflexes circulatoires

Diminution de pression lors de l'hypertension aiguë



Fonction cardiaque sollicitée si la pression auriculaire augmente (réflexe de Bainbridge)



Pression artérielle augmente	**1. Stimulus**	**Retour veineux augmente** **Pression auriculaire augmente**
Barorécepteurs : a) aorte b) a. carotide c) ventricule gauche	**2. Récepteur**	d) Récepteurs auriculaires et veineux sensibles à l'étirement
a) N. glossopharyngien (IX) b) N. vague (X)	**3. Afférence**	c) N.vague (X)
a) Excitation du parasympathique b) Inhibition du sympathique	**4. Efférence**	c) Excitation du sympathique
Bradycardie → Débit cardiaque diminue Vasodilatation → Résistance périphérique diminue	**5. Réponse**	Tachycardie Force du cœur augmente
Pression artérielle diminue	**6. Résultat**	**Débit cardiaque augmente**

Choc circulatoire

On entend par choc (circulatoire) l'installation et l'extension d'une *défaillance circulatoire* aiguë ou subaiguë *généralisée* avec perturbation de la microcirculation et *diminution de la perfusion des organes* d'importance vitale. La cause du choc est principalement une **diminution du** débit **cardiaque** ($\dot{Q}c$) ayant pour origine :

◆ Une diminution du volume sanguin **(choc hypovolémique)** : entraîne une chute de la pression veineuse centrale et une *restriction du retour veineux;* il s'ensuit une diminution du volume d'éjection systolique (mécanisme de Frank-Starhng). Les causes de l'hypovolémie peuvent être une hémorragie *(choc hémorragique)* ou une autre *perte de liquide vers l'extérieur*, par la voie du tractus gastro-intestinal (saignements, vomissements abondants, diarrhées persistantes), par voie rénale (diabète sucré, diabète insipide, diurèse importante), ou par la peau (brûlures, forte sudation sans apport d'eau). Une perte de liquide *ver[1], l'intérieur* peut également provoquer un choc hypovolémique, notamment par saignements internes ou rétention de grands volumes liquidiens par ex. lors d'une occlusion intestinale.

◆ **Choc cardiogénique** : une *défaillance cardiaque* peut notamment être causée par un infarctus aigu du myocarde, par une insuffisance cardiaque aiguë décompensée, ou par une gêne du remplissage du cœur. Ici, à l'inverse du choc hypovolémique, la *pression veineuse centrale* est *augmentée* (choc congestif).

• Des **causes hormonales,** entre autres une insuffisance surrénalienne, un coma diabétique ou un choc hypoglycémique (par ex. en cas de surdosage de l'insuline).

• Une *dilatation vasculaire périphérique* (sans pâleur) avec stockage du sang en périphérie peut être la cause d'une réduction du Qc, comme lors du **choc anaphylactique** (allergie alimentaire ou médicamenteuse, piqûre d'insectes) dans lequel des substances vasoactives comme l'histamine sont libérées.

Symptômes. Le choc cardiogénique et le choc hypovolémique s'accompagnent d'une *chute de pression artérielle* (pouls filant), d'une *élévation de la fréquence cardiaque*, de *pâleur* avec sueur froide (non observée dans le cas de choc consécutif à une vasodilatation), d'une diminution du débit urinaire *(oligurie)* et de forte *soif.*

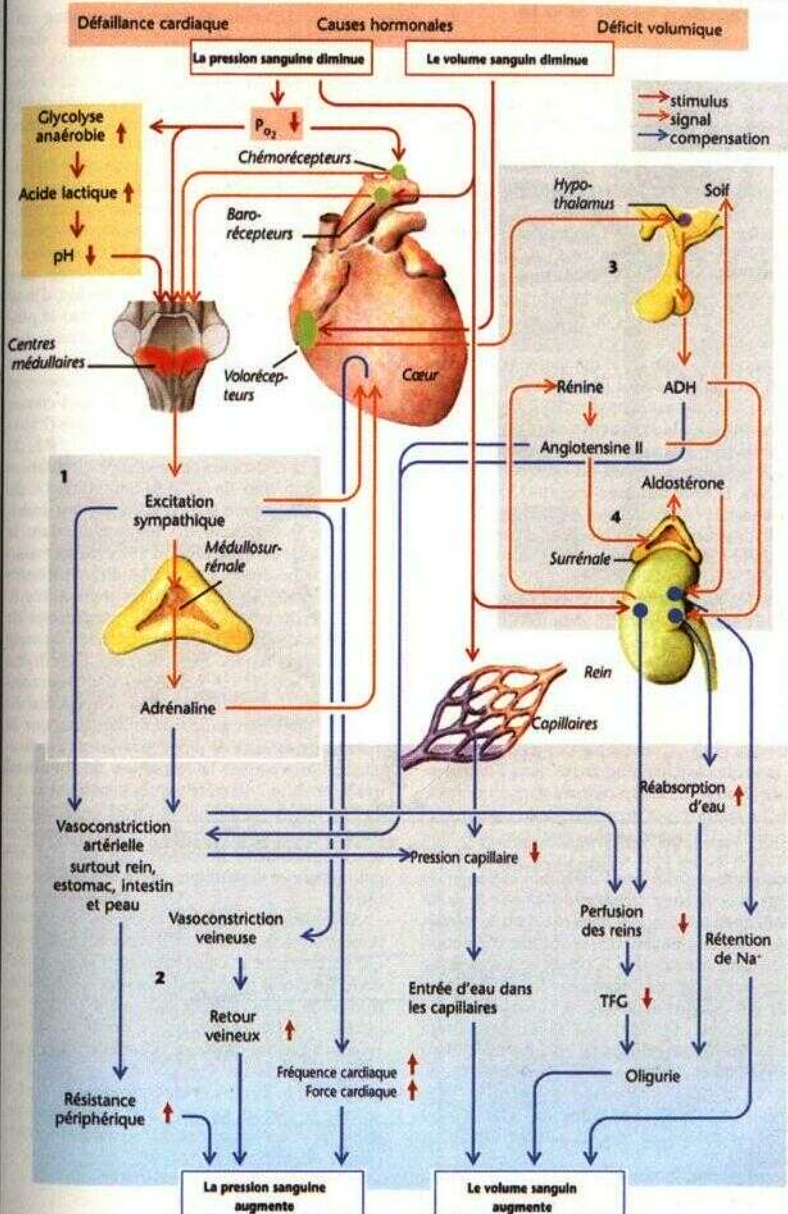
Le déficit volumique peut être calculé grossièrement par le quotient fréquence du pouls (min^{-1})/pression sanguine systolique (mmHg), dénommé **index de choc :**
jusqu'à 0,5 = valeur normale ou perte de sang < 10%;
jusqu'à 1,0 = perte de sang < 20-30 % : choc imminent;
jusqu'à 1,5 = perte de sang > 30-50% : choc manifeste.

La plupart de ces symptômes sont **l'expression des moyens d'action régulateurs** de l'organisme contre le choc imminent (A). Pour cela, **des** mécanismes **d'action** rapides, **visant** à *réaugmenter la pression artérielle,* et d'autres plus lents, pour *faire face* à *l'hypovolémie,* se complètent mutuellement.

Rétablissement de la pression sanguine (A, à gauche). La chute de pression artérielle diminue l'activité des barorécepteurs artériels, ce qui conduit à une *élévation du tonus sympathique* (Al, p. 214). Le débit cardiaque est alors dérivé vers les organes vitaux (artères coronaires, cerveau) par *vasoconstriction artérielle* cutanée (la peau pâlit), digestive, rénale (oligurie) **: «centralisation» de la circulation** (A2). La *vasoconstriction des vaisseaux veineux capacitifs,* d'origine sympathique (augmente le remplissage cardiaque), la *tachycardie* et *Vinotropisme positif* compensent en partie la diminution antérieure du débit cardiaque.

Rétablissement **du** volume **sanguin** (A, à droite). La chute de pression artérielle et la vasoconstriction périphérique, lors du choc imminent, *abaissent la pression defdtration au niveau des capillaires;* de cette manière, le liquide interstitiel est drainé vers le circuit sanguin. Par ailleurs, les volorécepteurs des oreillettes enregistrent l'hypovolémie *[pression auriculaire amoindrie)*, ce qui freine la sécrétion d'atriopeptine (= ANF) par le myocarde auriculaire et, par voie réflexe, provoque une *libération d'ADH* (réflexe de Henry et Gauer) (p. 170) qui a une action vasoconstrictive (récept. V_1) et induit une rétention d'eau (récept. V). La chute de pression sanguine rénale augmente la production de *rénine,* déclenchant la mise en jeu du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. 184). Plus tard, les érythrocytes perdus seront remplacés (production accrue d'*éryîhropoïétine* par le rein ; p. 88) et les protéines plasmatiques le seront également grâce à une synthèse accrue dans le foie.

Lorsque l'organisme n'est plus en mesure de détourner le choc naissant, *sans intervention extérieure* (perfusion etc.), par ses propres mécanismes homéostatiques compensatoires, la situation évoluera en **choc manifeste.** Si la pression systolique reste durablement < 90 mmHg. ou la pression moyenne < 60 mmHg (ce qui peut aussi se produire malgré la restitution volumique), l'hypoxie entraîne des *dégâts organiques* qui, à l'extrême, peuvent aboutir à des **défaillances multiorganiques** très critiques.


A. Mécanismes compensatoires lors du choc hypovolémique imminent
Défaillance cardiaque
Causes hormonales
Déficit volumique
La pression sanguine diminue
Le volume sanguin diminue
stimulus
signal
compensation
Glycolyse anaérobie
Acide lactique
pH
Chémorécepteurs
Baro-récepteurs
Centres médullaires
Volorécep-teurs
Cœur
Hypo-thalamus
Soif
3
Rénine
ADH
Angiotensine II
Aldostérone
4
Surrénale
Rein
Capillaires
1
Excitation sympathique
Médullosur-rénale
Adrénaline
Vasoconstriction artérielle surtout rein, estomac, intestin et peau
Pression capillaire
Réabsorption d'eau
Perfusion des reins
Rétention de Na+
Vasoconstriction veineuse
2
Retour veineux
Entrée d'eau dans les capillaires
TFG
Oligurie
Fréquence cardiaque
Force cardiaque
Résistance périphérique
La pression sanguine augmente
Le volume sanguin augmente

La circulation avant et à la naissance

Le **placenta** maternel remplit plusieurs fonctions à l'égard du fœtus : il sert d'« intestin» *(fourniture de nutriments,* en partie par transport actif), de «rein» *(épuration de\ cataholites),* et enfin de «poumon» pour *la fourniture d'O_2* et l'*épuration du COy* Maigre la *déviation vers la gauche* (par rapport à l'adulte) *de la courbe de dissociation de l'O_2* de l'hémoglobine fœtale (p. 129 C), sa saturation en O_2 n'atteint que 60% dans le placenta (A, «0,6»).

Le sang est reparti dans le fœtus en fonction des besoins particuliers de chaque organe : les organes non encore ou peu fonctionnels, comme les *poumons,* sont pratiquement exclus. Le **débit cardiaque fœtal** (pour les deux ventricules à la fois) est d'environ 0,2 1/mm/kg de poids corporel, la **fréquence cardiaque** passe de 65/min (5[e] semaine) à 130 à 160/min. Environ 50% du sang venant du cœur vont vers le placenta, le reste alimente le corps (35 %) et les poumons (15 %) du fœtus. Le cœur gauche et le cœur droit sont pratiquement *branchés en parallèle;* un montage en série comme chez l'adulte n'est pas nécessaire à ce stade.

Trajet du sang fœtal (A). Après s'être *artériaîlsé dans le placenta,* le sang retourne vers le fœtus par la *veine ombilicale* d'où il est drainé par le **ductus** venosus *(canal d'Arantius),* une partie étant dérivée vers le foie. À l'abouchement dans la veine cave inférieure, *ce sang se mêle au sang veineux venant de la partie inférieure du corps.* Conduit par des replis spéciaux de la veine cave, ce sang arrive dans l'oreillette droite d'où il passe directement dans l'oreillette gauche au travers d'un orifice de la paroi interaunculaire **(foramen** ovale), puis dans le ventricule gauche. De plus, dans l'oreillette droite, se situe un carrefour (avec un faible mélange de sang) *avec le sang veineux drainé par la veine cave supérieure*, lequel s'écoule dans le ventricule droit. Seulement 1/3 du volume d'éjection de ce sang aboutit dans le poumon (haute résistance du circuit pulmonaire car les poumons ne sont pas encore déplissés et vasoconstriction hypoxique ; C et p. 122) ; les 2/3 restants passent par le **ductus arteriosus** ou *canal artériel* dans l'aorte (shunt droite-gauche), dans laquelle, du fait de la *faible résistance péripénque* (placenta), la pression **sanguine** est relativement faible, n'atteignant que 65 mmHg en fin de grossesse.

Le sang partiellement artérialisé du ventricule gauche irrigue les *artères céphaliques* (le cerveau est très sensible à un manque d'O !) et la *partie supérieure du corps* (A). Ce n'est qu'après le départ de ces artères que le sang veineux du ductus arteriosus débouche dans l'aorte. La partie inférieure du corps ne dispose, de ce fait, que d'un sang relativement pauvre en O_2 (saturation = 0,3 ; A). La plus grande partie de ce sang retourne vers le placenta par **l'artère ombilicale,** où il se recharge en *Oy*

Lors de la **naissance,** l'alimentation et l'épuration par le placenta cessent brusquement. La *PCO_2 du sang augmente* de ce fait, ce qui stimule fortement les centres respiratoires (par le biais des chémorécepteurs ; p. 132). Le *mouvement inspiratoire* ainsi provoqué crée une dépression dans le thorax, ce qui entraîne, d'une part, une aspiration du sang contenu dans le placenta et dans la veine ombilicale (« *transfusion placentaire»)* et, d'autre part un déphssement des poumons. Le déplissement des poumons et l'augmentation de la PO_2 alvéolaire t'ont chuter la résistance de la circulation pulmonaire (l'irrigation augmente, la pression diminue ; **Bl,** 2) alors que la résistance de la grande circulation augmente du fait de «l'auto-amputation» du territoire placentaire au niveau du cordon ombilical. Une modification du flux sanguin dans le **ductus arteriosus** se produit alors (désormais : shunt gauche-droit). La circulation pulmonaire reçoit encore, pendant quelques jours après la naissance, du sang de l'aorte. Le remplissage de l'oreillette droite est réduit (suppression du sang placentaire), tandis que celui de l'oreillette gauche s'accroît (la perfusion des poumons augmente). La chute de pression qui s'établit entre les oreillettes gauche et droite, ainsi que la diminution du taux de prostaglandines vasodilatatrices provoquent la fermeture du **foramen ovale,** environ 2 semaines après la naissance. Le ductus arteriosus (canal artériel) et le ductus venosus se referment également peu à peu. Par ces modifications néonatales les circulations pulmonaire et systémique sont alors placées en série.

Si le foramen ovale ou le ductus arteriosus restent ouverts, il se produit des courts-circuits qui surchargent le cœur **(shunts).** Dans le cas où le **foramen ovale reste ouvert** (malformation de la paroi interauriculaire) il se crée un circuit : oreillette gauche -* oreillette droite (= shunt gauche-droit) -» ventricule droit (surcharge de volume!) -» poumon -» oreillette gauche ; si le **ductus arteriosus reste ouvert** il se crée le circuit suivant : aorte -» a. pulmonaire (= shunt gauche-droit) **-•** poumon *(surcharge de pression* !) **-* aorte.**

A. Circulation fœtale

O_2

Saturation en O_2 (totalement saturé = 1,0)

(ml/min)

Perfusion approximative/kg de poids corporel

Moitié supérieure du corps

0,37 · 78

156

Poumons (non déplissés)

13

0,16 · 78

Ductus arteriosus

Artère pulmonaire

Veine pulmonaire

Foramen ovale

104

Aorte

0,40 · 182

0,37 · 169

0,30 · 182

0,36 · 78

0,6 · 130

130

52

Moitié inférieure du corps

Veine porte

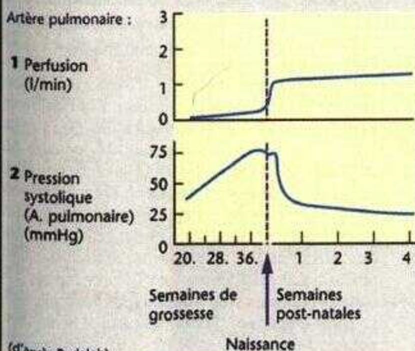
Cordon ombilical

Artère ombilicale

Veine ombilicale

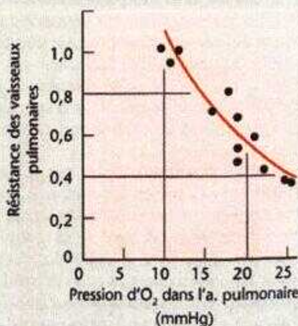
Placenta

B. Circulation pulmonaire avant et après la naissance



(d'après Rudolph)

C. Vasoconstriction hypoxique chez le fœtus



(d'après Levine) Mesure sur le fœtus du mouton

Bilan des échanges thermiques

L'homme est un être vivant **homéotherme** (température régulée) dont la température reste constante même lorsque la température ambiante varie. Cette constatation n'est valable que pour les *parties profondes du corps* **(température du noyau** « 37 °C). Les membres et la peau (« enveloppe » corporelle) sont eux pratiquement *polkiloîhermes* (température variable, p. 225, A). Le maintien d'une température constante du noyau n'est possible que s'il existe un équilibre entre quantités de *chaleur produite* et *reçue* d'une pan, quantité de *chaleur perdue* d'autre part : c'est la thermorégulation (p. 224).

La **production de chaleur** dépend des *échange', d'énergie* (p. 228). *Au repos,* la thermogenèse est due pour environ 56 % aux organes internes et pour environ 18 % aux muscles et à la peau (A2 en haut). *L'activité physique* augmente la production de chaleur dans une telle proportion que la part relative aux muscles s'élève, tant en valeur absolue qu'en valeur relative, et peut atteindre 90% de la production de chaleur globale (A2 en bas). Le maintien de la chaleur corporelle peut nécessiter une production de chaleur supplémentaire par des mouvements volontaires du corps ou encore au moyen du frisson thermique et (chez le nouveau-né) par thermogenèse sans frisson à partir de la *graisse brune* (p. 225). Un signal avertisseur de froid est transmis de la peau, via l'hypothalamus et les fibres nerveuses sympathiques, vers le tissu adipeux et va induire la liaison de la noradrénaline aux β_3-adrénorécepteurs des cellules adipeuses, entraînant par l'intermédiaire de l'AMPc : 1) une stimulation de la lipolyse, 2) l'activation d'une lipoprotéinelipase (augmentation des acides gras libres ; p. 254, LPL) et l'augmentation des *thermogénines* (= UCP1, p. 230). La *thermogénine* est un monotransporteur d'ion H^+ présent dans la partie interne de la membrane mitochondriale qui court-circuite le gradient d'ions H^+ de cette membrane (p. 17, B2), et par là même augmente la respiration cellulaire (production de chaleur) grâce à une production accrue d'ATP.

La chaleur produite à l'intérieur du corps est véhiculée par le courant sanguin et transportée vers la surface du corps. Ce **flux thermique interne** n'est possible que si la température cutanée est inférieure à celle du noyau. Le transport de chaleur vers la peau dépend essentiellement du *débit sanguin cutané* (p. 224).

Plusieurs mécanismes interviennent dans la **déperdition de chaleur (flux thermique externe)** (B) :

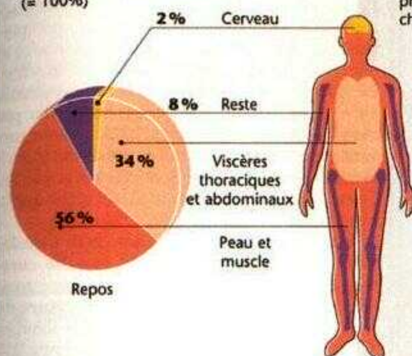
1. Radiation thermique (Bl et C). La quantité de chaleur perdue par radiation est fonction, entre autres, de la température (à la puissance quatrième) de l'émetteur. Ceci est valable, d'une part pour le revêtement cutané, d'autre part pour les êtres vivants et objets de l'environnement. Si ceux-ci sont plus chauds que la peau, le corps en recevra de la chaleur, s'ils sont plus froids (ou s'il n'y a pas de corps émetteur : ciel nocturne), la peau pourra perdre de la chaleur radiante dans cette direction.

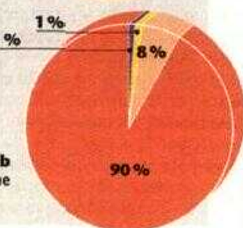
La **radiation** ne nécessite aucun support matériel pour le transport de chaleur, elle est peu influencée par la température de l'air qui est un mauvais émetteur. Ainsi, maigre la présence d'air chaud dans une pièce, la chaleur peut être transmise à une paroi froide; inversement, on peut recevoir la chaleur radiante émise par le soleil (malgré le vide sidéral) ou par une lampe mfra rouge (malgré l'dir froid).

2. Conduction de chaleur de la peau à *l'air* ambiant. Pour qu'elle ait lieu, l'air doit être plus froid que la peau, donc un gradient thermique est nécessaire. Ce type de déperdition de chaleur est fortement accéléré par le déplacement de l'air rechauffé par la peau, celui-ci pouvant se faire par exemple par une ascension de l'air chaud ou au moyen du vent **(convection ; B2** et C).

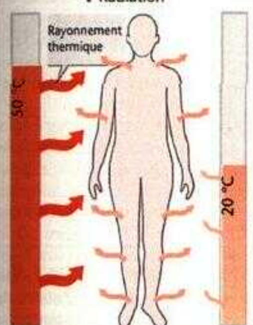
3. Les mécanismes 1 et 2 ne sont plus assez efficaces aux températures ambiantes élevées ou lorsque l'activité physique est intense; dans ces conditions, la chaleur doit être éliminée par **évaporation (B3** et C). Pour que l'évaporation ait lieu, l'eau nécessaire à ce mécanisme doit être amenée à la surface cutanée par un mécanisme de *diffusion {perspiration insensible*) ou encore par l'activité des **glandes sudoripares (B3. p.** 78 et ss. et p. 225, D). Chaque litre d'eau *évaporée* (mais pas celle qui s'écoule sur la peau) entraîne une déperdition de chaleur de 2428 kJ. Pour des températures ambiantes supérieures à 36 °C (C, à droite), *seule* l'évaporation peut assurer la déperdition de chaleur. Pour des températures ambiantes encore plus élevées, l'organisme *reçoit de la chaleur supplémentaire* par radiation et conduction (+ convection). Pour compenser cet apport extérieur, il faut augmenter en conséquence la déperdition thermique par évaporation. Pour que la chaleur produite puisse être éliminée par évaporation, il faut que l'air ambiant soit relativement sec (déserts, sauna). Si l'atmosphère est trop humide (par exemple dans la forêt tropicale), les températures ambiantes supérieures à 33 °C sont très difficilement supportées, même au repos.

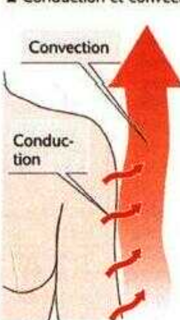
A. Rapport poids des organes–poids du corps (1) et production de chaleur des organes–production totale (2)

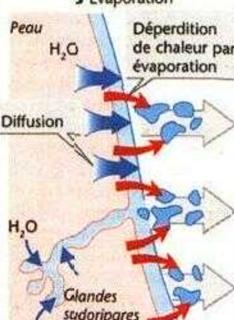




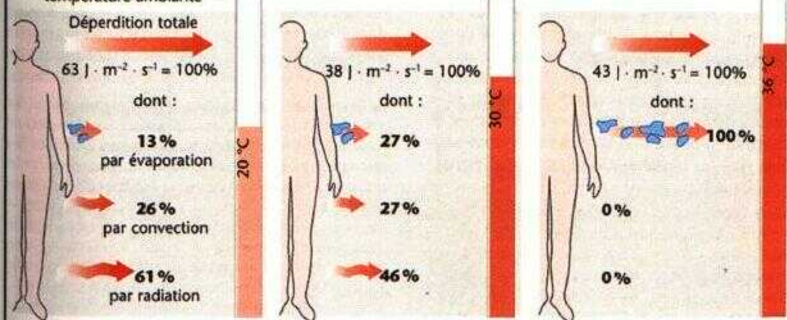
B. Mécanismes de la déperdition de chaleur







C. Déperdition de chaleur (sujet nu au repos) pour différentes températures



Thermorégulation

Le rôle de la thermorégulation est de maintenir constante la température du noyau (A) à une valeur de consigne, et ce en dépit des quantités de chaleur reçues, produites ou perdues (p. 222). Cette **valeur de consigne** de la température est en moyenne de 37 **°C** et présente des *variations circadiennes* d'env. 0,6 °C (min. vers 3 h, max. vers 18 h; p. 381, A). Cette **valeur de consigne** est contrôlée par une « *horloge interne* » (p. 334). Un décalage à plus long terme de la valeur de consigne s'observe durant le cycle menstruel (p. 299, A3) et lors de la fièvre (v. ci-dessous).

L'hypothalamus (p. 330) est le centre de contrôle de la thermorégulation. À ce niveau se trouvent des thermorécepteurs centraux qui enregistrent la température du noyau central. L'hypothalamus reçoit des informations complémentaires venant de la moelle épinière et des thermorécepteurs périphériques cutanés (p. 314). Dans l'hypothalamus, la température du noyau (température réelle) est comparée à la valeur de consigne, et s'il existe une différence entre elles, l'hypothalamus met en œuvre les mécanismes de régulation **(D** et p. 4 et s.).

Si la **température centrale dépasse** la valeur de consigne (par ex. lors d'un exercice physique), dans un 1[er] temps le flux sanguin cutané augmente et donc le transfert de chaleur du noyau vers la peau augmente grâce à une *vasodilatation des vaisseaux sanguins cutanés ;* au niveau des doigts, on observe une ouverture des *anastomoses artérioveineuses.* Non seulement le volume chaleur/temps augmente, mais plus encore le transport chaleur/temps, ce qui diminue les échanges de chaleur *par contre-courant* entre artères et veines satellites (B). Au niveau des extrémités, le retour veineux des veines profondes est dévié vers le réseau veineux superficiel. Dans un 2° temps, la **production sudorale** s'élève, ce qui refroidit la peau et, par l'intermédiaire du transfert de chaleur, crée une modification du gradient de température noyau-peau nécessaire aux pertes de chaleur. La mise en jeu de la sécrétion sudorale a pour origine les récepteurs *centraux* au chaud. (Dans ce cas, les récepteurs de la peau ne peuvent rendre compte d'un réchauffement puisque leur environnement est de fait devenu plus froid.) Les voies nerveuses efférentes vers les glandes sudoripares sont sympathico-cholinergiques (D).

L'acclimatation à des environnements plus chauds (températures tropicales) nécessite souvent 1 an. Les caractéristiques d'une telle acclimatation sont : 1) une augmentation de la sécrétion sudorale, 2) une diminution de la concentration sudorale en électrolytes, 3) une augmentation de la sensation de soif et donc **des** apports hydriques.

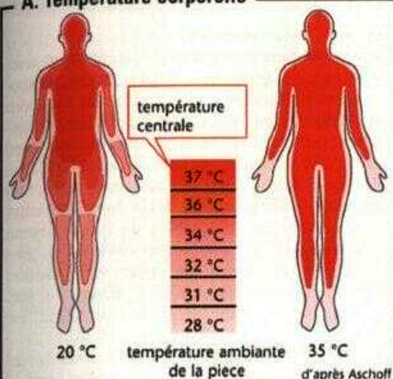
Si la **température corporelle tombe** en dessous de la valeur de consigne, on observe une réduction de la déperdition *(vasoconstriction de l'enveloppe corporelle,* A à gauche), et une augmentation de la production de chaleur par augmentation de *l'activité musculaire volontaire* et *du frisson thermique* (D). Le nourrisson se refroidit très vite du fait de son rapport surface/volume élevé mais dispose aussi d'une régulation par *thermogenèse sans frisson* (p. 222). Lorsque survient un refroidissement de l'environnement, les 3 mesures de température sont effectuées par les *thermorécepteurs cutanés* (p. 314), *avant* que la température centrale ne chute.

Entre la température ambiante pour laquelle nous transpirons et celle pour laquelle commence le frisson thermique, se situe une zone étroite de température appelée **température de neutralité thermique** qui, lorsque nous sommes assis, au repos et peu vêtus, se situe entre 27-32 °C. A l'intérieur de ces limites, la thermorégulation s'effectue grâce aux variations du débit sanguin cutané. L'étroitesse de cette zone montre que l'importance du **comportement** est essentielle pour la thermorégulation : habillement adapté, recherche de l'ombre, chauffage des habitations, etc. Pour les températures extrêmes, seul un comportement approprié permet la régulation de la température (C).

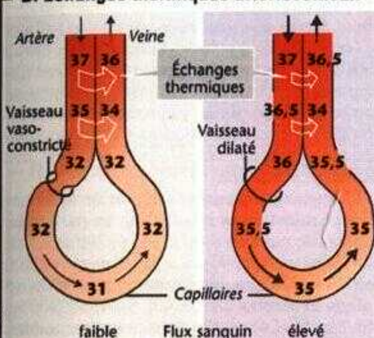
Le fait que la zone de neutralité thermique soit perçue comme agréable est purement subjectif. Cette zone de neutralité est réalisée, pour 95% de la population, lorsque nous sommes sans activité et vêtus d'une tenue de bureau légère dans **l'atmosphère d'une pièce** où la température de l'air et du rayonnement (mur) est d'env. 23 °C, la vitesse du vent < 0,1 m/s et l'humidité relative d'env. 50%. La **température de confort** ne dépend pas seulement de la température de l'air mais également de l'habillement, de l'activité corporelle, du chauffage, du vent et de l'humidité ambiante. Elle se situe à 28 °C pour un sujet dévêtu et au repos ; elle est plus élevée dans *Veau,* variant selon l'épaisseur de la couche adipeuse sous-cutanée (isolateur thermique) de 31 °C (couche épaisse) à 36 °C (couche mince).

La fièvre est provoquée par des substances particulières, les *pyrogènes exogènes* (par ex. endotoxmes bactériennes) ou *endogènes* (diverses mterleukmes et autres cytokines des macrophages), qui agissent au niveau de l'hypothalamus et provoquent la libération de prostaglandines *PCF-,* déclenchant la réaction de fièvre. Au cours de la fièvre, la thermorégulauon s'effectue à un niveau plus élevé, ce qui signifie que la *valeur de consigne est décalée vers le haut* De ce fait, la températuie corporelle est lelativement trop froide au début (d'où le frisson musculaire *fièvre wec frissons*) ; lors du décours de la fièvre, la valeur de consigne redevient normale alors que la température corporelle est trop chaude ce qui entraîne vasodilatation et sudation.

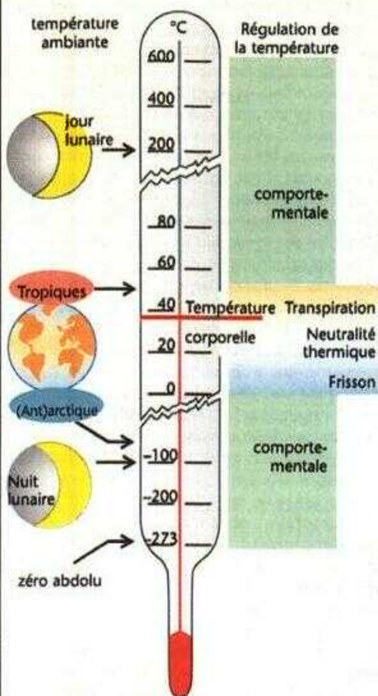
A. Température corporelle



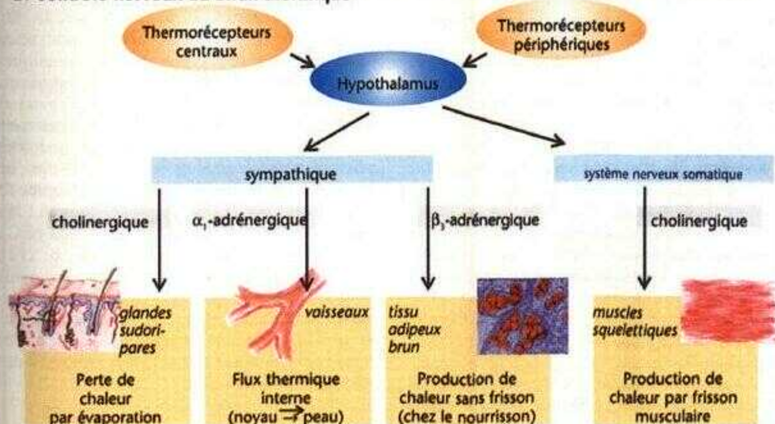
B. Échanges thermiques artérioveineux



C. Température ambiante et thermorégulation



D. Contrôle nerveux du bilan thermique



Nutrition

Une **alimentation convenable** doit apporter à l'organisme suffisamment d'énergie, un minimum de protéines et de glucides, des substances minérales (y compris des oligo-éléments), les acides gras et les acides aminés essentiels et des vitamines. En outre, l'organisme doit disposer d'une quantité d'eau suffisante. Pour assurer un transit intestinal normal, particulièrement dans le côlon, l'alimentation doit contenir *de', fibre',,* c'est-à-dire des constituants non digestibles des plantes (cellulose, lignine, etc.).

Les **besoins énergétiques quotidiens,** équivalents à la dépense énergétique et à l'activité (1 J/s = 1 W = 86,4 kJ/j), dépendent d'un grand nombre de facteurs et varient considérablement même au repos (*métabolisme de repos).* On a donc défini un *métabolisme de base* qui est mesuré 1) pendant la matinée, 2) à jeun, 3) au repos, en position couchée, 4) à température corporelle normale et, 5) dans une ambiance de confort thermique (p. 224). Sa valeur varie en fonction du sexe, de l'âge, du poids et de la taille corporelle; chez l'adulte elle s'élève en moyenne à environ 7 MJ/j (= approximativement 80 W). L'activité physique augmente les besoins énergétiques : pour une activité normale, il faut environ 11 MJ/j *(*= 127 W), pour une activité professionnelle pénible, environ 15 MJ/j (= 175 W) chez une femme, et chez un homme environ 20 MJ/J (= 230 W), pour 70 kg de poids corporel. Ces *besoins énergétiques d'activité* représentent des moyennes sur un certain nombre d'années. Mais en une seule journée, un travailleur de force peut développer jusqu'à un maximum de 50 MJ/J (= 600 W). Dans les compétitions sportives (le marathon par ex.) il est possible de développer jusqu'à 1600 W pendant 2 heures, bien que le niveau métabolique journalier soit beaucoup plus faible.

Les besoins énergétiques sont couverts par les *protéines,* les *lipides* et les *glucides* qui sont les trois substances de base de l'alimentation **(B,** et traités de biochimie). Les *besoins minima* en **protéines** indispensables à l'équilibre azoté sont de 0,5 g/kg de poids corporel *(apport minimal),* dont pour moitié de protéines animales (viande, poisson, lait, œufs), afin d'assurer un apport nécessaire en *acides aminés essentiels* (histidine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, threonine, tryptophane, valine; et chez l'enfant, l'arginine). Ceux-ci sont en quantité insuffisante dans la plupart des protéines végétales ce qui diminue de moitié leur « *valeur biologique* ».

Les besoins énergétiques restants sont couverts par les **glucides** (amidon, sucre, glycogène) et les **lipides** (graisses et huiles animales et végétales) qui, en tant que substances énergétiques, peuvent dans une large mesure se substituer l'une à l'autre : la part des glucides dans l'énergie fournie par les aliments peut être ramenée à 10% (contre 60% normalement). sans qu'il y ait de troubles du métabolisme D'autre part, les lipides ne deviennent plus indispensables, lorsqu'un apport en *vitamines liposolubles* (vitamines A, D, E, K) et en *acides gras essentiels* (par ex. acide linoléique) est assuré.

En moyenne, les lipides (1/3 sous forme d'acides gras essentiels) représentent environ 25-30% de l'apport énergétique (A), proportion qui peut augmenter pour des besoins énergétiques élevés (environ 40% pour un travailleur de force). Compte tenu des conditions de travail plus faciles du monde occidental, l'apport alimentaire y est trop riche en énergie (lipides au lieu de glucides). Il faut y ajouter la consommation d'alcool (environ 30 kJ/g). Cet apport énergétique excessif occasionne souvent une *surcharge pondérale.*

L'organisme nécessite l'apport de toute une série de **substances minérales** : en particulier l'apport de *calcium* (800 mg/j ; p. 290 et s.), de *fer* (10-20 mg/j ; p. 90), d'*iode* (15 mg/j ; p. 288) doit être suffisant. Un grand nombre d'autres **«oligo-éléments»** (As, F, Cu, Si, V, Sn, Ni, Se, Mn, Mo, Cr, Co) sont également indispensables, mais sont apportés en quantité suffisante par une alimentation normale. En quantité excessive, ils peuvent être toxiques.

Les **vitamines** (A, B_1, *By* B_6, B_{12}, C, D_2, Dy E, H, K_1, *Ky* acide folique, nicotinamide, acide pantothénique) sont des composés organiques dont l'organisme a besoin pour le métabolisme (généralement sous forme de coenzymes) et qu'il *ne peut synthétiser lui-même ou seulement en quantité insuffisante.* Bien que les quantités généralement nécessaires soient très faibles, un apport insuffisant peut entraîner des signes de carence spécifique *(avitaminose)* comme l'héméralopie (vitamine A), le scorbut (vitamine C), le rachitisme (vitamine D = calciol; p. 292), l'anémie (vitamine B_{12} = cobalamme; acide folique ; p. 90), le béribéri (vitamine B_1 = thiamine), des troubles de la coagulation (vitamine K; p. 104). Inversement, un apport excessif de certaines vitamines (A, D) peut entraîner des manifestations toxiques.

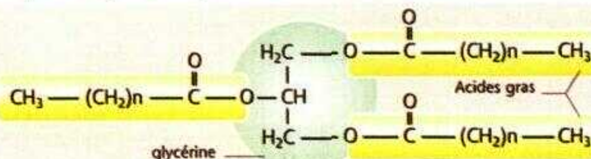
A. Teneur énergétique des aliments et besoins en énergie

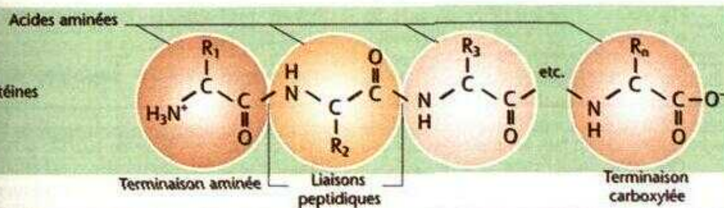
	Besoins* g/j (env.)	Valeur calorifique kJ/g	Énergie/jour kJ/j	% par rapport aux besoins énergétiques
Lipides	65	38,9 (1 g)	2500	25%
Protéines	70	17,2 (1 g)	1200	12%
Glucides	370	17,2 (1 g)	6300	63%

* calculés pour un homme sédentaire de 70 kg

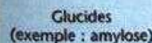
B. Structure chimique des lipides, des protéines et des glucides

Lipides (exemple : triglycérides)





Monosaccharides (ici : glucose)



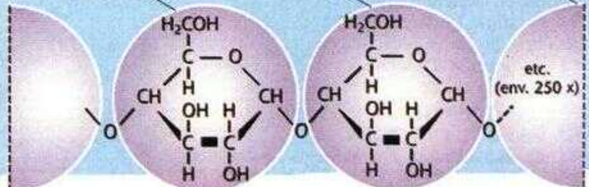


Tableau 10.1 Nutrition

Dépense énergétique et calorimétrie

Le métabolisme transforme l'énergie chimique des aliments en énergie chimique de métabolites endogènes, comme la créatine phosphate et surtout l'adénosme triphosphate (ATP). L'énergie de l'ATP peut ensuite être utilisée pour un *travail mécanique* (muscles), pour la *synthèse* de nombreuses substances comme les protéines de structure, les enzymes, l'urée, entre autres, ainsi que pour l'établissement de *gradients de concentration* ($Na^{4'}$, K^+, Ca^{2+}, etc.) dont l'énergie potentielle permet, par ex., l'excitation électrique des cellules ou le transport actif secondaire d'autres substances. Tous ces processus énergétiques libèrent toujours de la *chaleur* (p. 38 et s.).

Lorsque les aliments sont totalement oxydés («brûlés», c'est-à-dire dégradés en CO et *tîf),* en présence d'O_2 (p. 39, C), leur contenu énergétique biologique utile correspond à leur **valeur calorifique physique** (VC_h).

La VC_h est déterminée à l'aide d'un **calorimètre de combustion** (A), réservoir d'eau, isolé de l'extérieur. qui renferme une chambre de combustion dans laquelle on introduit une certaine quantité de la substance alimentaire considérée qui est ensuite brûlée (avec de l'O_2). La chaleur ainsi dégagée est absorbée par l'eau environnante dont le réchauffement permet ainsi de mesurer la VC recherchée

Dans l'organisme, les **lipides** et les **glucides** sont également entièrement dégradés en CO + H_2O en présence *d'Oy* Leur **valeur calorifique physiologique** (VC .) est donc identique à la VC_h. Elle est *en moyenne* de 38,9 kJ/g pour les lipides et de 17,2 kJ pour les glucides digestibles (p. 227, A). Par contre, les **protéines** ne sont pas totalement dégradées dans l'organisme, elles le sont seulement jusqu'au stade de l'urée qui fournirait à nouveau de l'énergie s'il y avait combustion complète. De ce fait, les protéines ont une VC_h (23 U/g) supérieure à leur VC_{phys} (en moyenne 17,2 kJ/g) (p. 227, A).

Au repos, l'énergie apportée à l'organisme sous forme de nutriments est principalement transformée en **chaleur,** car l'activité physique externe est infime. Le dégagement de chaleur (à température du corps constante) correspond alors à une dépense d'énergie à l'intérieur de l'organisme (par ex. activité des muscles cardiaque et respiratoires ; transport actif des substances, etc.).

La quantité de chaleur dégagée par le corps peut être mesurée directement par **calorimétrie** dite **directe** (B). Ici, l'animal expérimental est placé dans un récipient, une enceinte d'eau ou de glace, isolée de l'extérieur, absorbe la chaleur qui doit être mesurée et dont la quantité peut être calculée à partir de l'augmentation de la température du liquide ou de la quantité d'eau résultant de la fonte de la glace

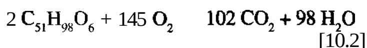
Chez l'homme, la dépense énergétique peut être déterminée plus simplement par **calorimétrie indirecte.** Ici, la *consommation d'O* (VO,, p. 120) permet de *calculer la dépense d'énergie.* Pour cela, il faut connaître *l'équivalent calorique* de l'aliment «brûlé». **L'équivalent calorique** (EC) se calcule à partir de la $VC_{h\ siol}$ et de la quantité d'O_2 nécessaire à l'oxydation. Pour « brûler » 1 mol de glucose, il faut 6 mol d'O_2 (6 • 22,4 1) (C). La VC_{hysiol} du glucose est de 15,7 kJ/g. Ainsi, 180 g de glucose fournissent une quantité de chaleur de 2827 kJ pour une consommation d'O, de 134,4 1 soit 21 kJ/1 0,. Cette valeur représente l'EC du glucose dans les conditions standard (C). En moyenne, l'EC des différents *glucides* est de 21,15 kJ/1 O_2, celui des *lipides* est de 19,6 kJ/1 *Oy* celui des *protéines* est de 19,65. Les valeurs correspondantes à 3 °C sont de *18,8 (glucide-,). 17,6 (lipides), 16,8 (protéines) kJ/l O_2.*

Ainsi, pour calculer la dépense d'énergie à partir de l'EC, il faut connaître la nature des aliments qui sont oxydés. À cet effet, on peut utiliser le **quotient respiratoire (QR** = VCO_2/VO_2, p. 120). Pour une consommation exclusive de glucides il est égal à 1,0, comme **on** peut le voir à partir de la réaction suivante :



$$C_6H_{12}O_6 + 6\ O_2 \rightleftharpoons 6\ CO_2 + 6\ H_2O \quad [10.1]$$

Pour la tripalmitine qui est un lipide, la réaction est la suivante :

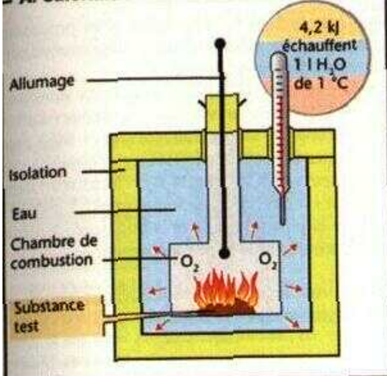


$$2\ C_{51}H_{98}O_6 + 145\ O_2 \quad 102\ CO_2 + 98\ H_2O \quad [10.2]$$

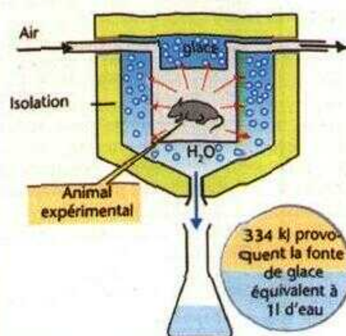
Pour ce lipide le QR est de 102/145 = 0,7. Étant donné que la part des protéines est relativement constante, il est possible d'attribuer un équivalent pour chaque QR compris entre 0,7 et 1 (D). La **dépense énergétique** resuite finalement du produit EC • VO_2.

Une alimentation à base de protéines élève la dépense énergétique, plus que le glucose par exemple (action dynamique spécifique). Ceci est dû au fait que pour la production d' 1 mol d'ATP à parti! de protéines (acides aminés), 98 kJ sont nécessaires contre 74 kJ à partir du glucose. La disponibilité d'énergie libre des acides aminés est donc inférieure à celle du glucose.

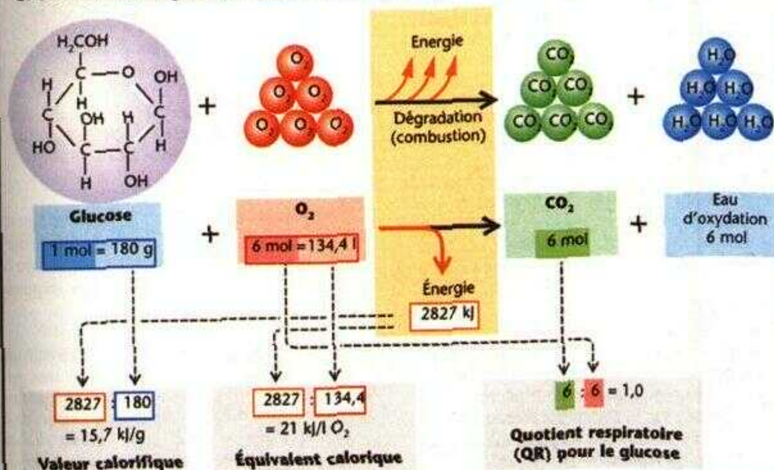
A. Calorimètre de combustion



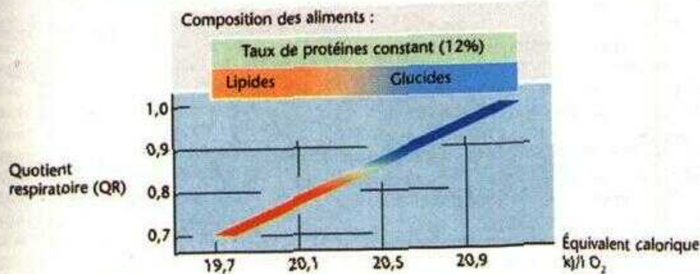
B. Calorimétrie directe (Lawoisier)



C. Combustion du glucose : valeur calorifique, équivalent calorique et QR



D. QR et équivalent calorique en fonction des aliments



Équilibre énergétique, poids corporel

Les **dépôts de graisse** sont de loin le plus grand réservoir d'énergie du corps. Pour maintenir leur masse constante *(mécanisme lipostatique)*, l'apport et la dépense d'énergie doivent être accordés précisément, à long terme (A) La régulation de cette **homéostasie énergétique** correspond à la régulation du **poids corporel** (PC), quand on considère que le poids corporel d'un individu est largement en rapport avec la masse de ses dépôts adipeux

La normalité, comme l'insuffisance et l'excès pondéral sont habituellement déterminés par *l'index de masse corporelle* (IMC = BMI en anglais)

$$IMC = PC\ [kg]/(taille\ [m])^2 \quad [103]$$

Par rapport a la plus longue espérance de vie, le *poids normal* correspond a un IMC de 19-24 chez la femme, de 20-25 chez l'homme Les valeurs plus élevées (IMC > 24 ou 25 *surpoids,* IMC > 30 *adiposité* = obésité) réduisent l'espérance de vie, car un IMC trop élevé est souvent associe au diabète sucre (type II), a l'hypertension et aux maladies cardiaques

Les facteurs prépondérants dans la régulation (p 4) des dépôts de graisse, ou du **poids corporel** sont (B)

• le centre régulateur, l'hypothalamus, qui intervient à double sens, avec le système limbique, le cortex cérébral et le tronc cérébral auxquels il est relié,

• les *informations afférentes* sur le volume du dépôt de graisse, principalement transmis par la **leptine,** hormone protéique de 16 kDa, produite par les cellules adipeuses, et dont la concentration augmente avec la masse graisseuse ;

• les *signaux efférents* par lesquels a) une forte concentration de leptine (= « entrepôt à graisse rempli ») réduit la pnse alimentaire et accroît la dépense d'énergie et, b) un taux réduit de leptine (= « entrepôt a graisse vide ») augmente la pnse alimentaire et diminue la dépense énergétique (B)

La leptine se lie aux **récepteurs de la leptine** du type b (Ob-Rb) de l'hypothalamus (notamment les noyaux dorso- et ventromédians, le noyau latéral, le noyau paraventnculaire, le noyau arqué), tandis que certains neurones avec Ob-Rb se situent devant la barrière hématoencéphalique (en outre, les lymphocytes T et les cellules B du pancréas possèdent également des récepteurs Ob-Rb)

Effets **de la leptine.** La leptine entraîne une *perte de poids* qui (contrairement à la faim primaire) se limite à des dépôts graisseux, ce qui referme la boucle régulatrice. Ces processus impliquent la médiation de neurotransmetteurs au niveau hypothalamique (B) :

• D'une part, la leptine stimule la sécrétion d'a-MSH (a-mélanostimuline hormone) dont le précurseur est une mélanocortme (= MC) produite par les cellules POMC (p 280) Via des récepteurs MC4 (MC4-R), localisés dans diverses aires de l'hypothalamus, l'a-MSH inhibe la pnse alimentaire et augmente le tonus sympathique et la dépense énergétique

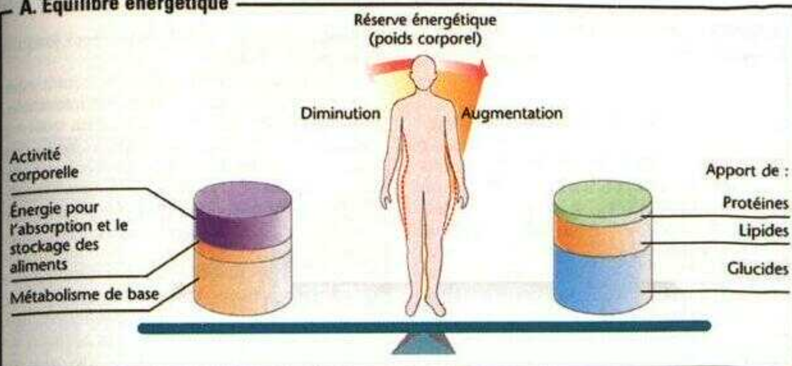
L'effet stimulateur d'à MSH sur la dépense énergétique est mal connu D'une part, il semble que l'activité quotidienne des muscles squelettiques, ainsi que le tonus musculaire soient inconsciemment augmentes D'autre pan, on a récemment découvert dans les muscles squelettiques et dans le tissu adipeux blanc, des protéines appelées **uncoupling proteins** (type UCP2 et UCP3) qui augmentent la perméabilité de la membrane interne des mitochondnes aux ions H^+, provoquant le deconnectage de la chaîne respiratoire, et orientant davantage la transformation de l'énergie chimique en chaleur (et moins en ATP) Ces protéines qui pourraient s'exprimer sous l'action de l'a-MSH, agissent donc de façon tout a fait similaire a la thermogemne (= UCP1, p 222)

• D'autre part la leptine inhibe la sécrétion de NPY (= neuropeptide Y) dans l'hypothalamus, ce qui accroît la faim et l'appétit, augmente le tonus parasympathique et réduit la dépense énergétique

Déficit en leptine. Entre autres, le NPY augmente (B) la sécrétion de gonadolibénne (GnRH) Ceci peut provoquer une *aménorrhée* chez les femmes extrêmement amaigries Lors de **défection des gènes** initiateurs de la production de leptine (gène *ob* de l'obésité) ou du récepteur de la leptine (gène *db* du diabète), la croîssance pubertaire est affectée et les patientes developpent une *adiposité* précoce

Outre la régulation a long terme des dépôts graisseux par la leptine, interviennent d autres neurotransmetteurs de peptides inities postérieurement Certains augmentent la prise alimentaire, agissant en tant que **stimulateurs de l'appétit (euroxigènes)** (par ex eurexine A et B noradrenaline [recept a 2]), alors que d'autres la diminuent, et sont donc anorexigènes (par ex la CCK, le CHR, CART [cocame-and amphetamme-regulated transcnptJ l'insuline la serotonme etc) Certains peptides sont des signaux de *satiété* (par ex CCK, GLP 1 [glucagon-hke peptide amide], la somatostatine le glucagon, le GRP [gastrin-releasing peptide]), c'est à-dire que ces **peptides de la satiété** limitent en association avec les stimuli gustatifs et la distension de la paroi stomacale, la quantité de nourriture ingérée par repas

A. Équilibre énergétique



B. Régulation du poids corporel par la leptine, α-MSH et NPY

Perte de poids

Gain de poids

Cortex

Système limbique

Tronc cérébral

Hypothalamus

Leptine ↓

Leptine ↑

Réserve lipidique ↑

Réserve lipidique ↓

α-MSH | NPY | NPY | α-MSH

Corticolibérine

Somatolibérine

Gonadolibérine

Apport alimentaire ↑
Dépense énergétique ↓
Tonus parasympathique ↑

Tissu sous-cutané

Apport alimentaire ↓
Dépense énergétique ↑
Tonus sympathique ↑

Tractus gastro-intestinal : vue d'ensemble, défense immunitaire, débit sanguin

Pour assurer les besoins métaboliques et énergétiques de l'organisme (p. 228 et s.), les aliments doivent être déglutis, mixés et fragmentés **(digestion),** puis absorbés à travers la muqueuse intestinale **(absorption).** Les trois **couches musculaires** du tube digestif participent au mélange et au transport du contenu intestinal. Les **transits** dans l'œsophage, dans l'estomac et dans les diverses parties de l'intestin varient d'un individu à l'autre et sont étroitement liés à la composition des aliments (valeurs moyennes, A).

Les aliments solides sont mastiqués et mélangés à la **salive.** Celle-ci a un rôle lubrifiant et de défense immunitaire (voir ci-dessous) et contient des enzymes. **L'œsophage** transporte rapidement le bol alimentaire dans l'estomac. Le sphincter inférieur s'ouvre alors brièvement, mais empêche par ailleurs un reflux à partir de l'estomac. **L'estomac proximal** sert principalement de site de stockage de la nourriture absorbée. Son tonus la fait progresser dans **l'estomac distal** où elle est brassée (fragmentée et émulsionnée) et où les protéines sont dénaturées par le suc gastrique. Il incombe aussi à l'intestin distal de scinder le chyme en portions. En outre, l'estomac sécrète le *facteur intrinsèque* (p. 90).

Dans **l'intestin grêle,** les *enzymes* produites par le **pancréas** et par la muqueuse intestinale scindent les constituants alimentaires en particules absorbables. Les ions HCO_3^- du suc pancréatique sont nécessaires pour neutraliser l'acidité du chyme. Les sels biliaires, livrés par la **bile,** sont indispensables à la digestion des lipides. L'intestin grêle est également le site de l'absorption des produits de la digestion (monosaccharides, ammoacides, dipeptides, monoglycérides et acides gras libres), ainsi que de l'eau, des substances minérales et des vitamines.

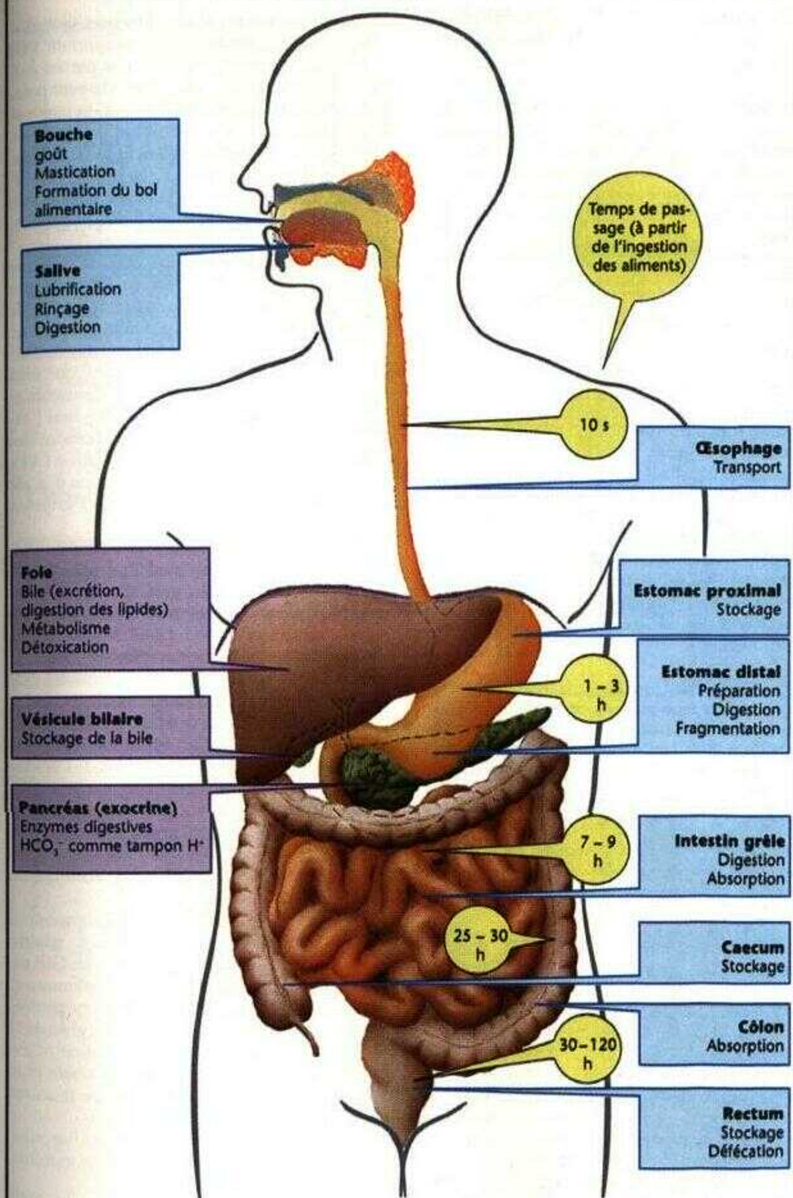
Avec la bile sécrétée par le **foie,** des *produits de dégradations* (par ex. la bilirubine) parviennent dans les selles. De plus, le foie a des fonctions multiples dans le métabolisme ; ainsi, entre autres, il constitue une station intermédiaire incontournable pour presque toutes les substances absorbées à partir de l'intestin (veine porte, voir ci-dessous) et il intervient dans la *détoxication* de nombreuses substances étrangères *(biotransformation)* et de sous-produits du métabolisme pour ensuite les éliminer.

Le gros intestin est le dernier site de reabsorption de l'eau et des ions. Il est colonisé par des *bactéries* et constitue avec le **Ciïciiin** et le **rectum** les lieux de stockage des fèces jusqu'à la *défécation* ultérieure.

Défense immunitaire. La surface intérieure du tractus digestif, bordant la lumière intestinale, d'environ 100 m^2, doit être dotée d'un système immunitaire très efficace (p. 94). Ainsi, les constituants salivaires comme la *mucine, Yimmunogîobuline A (Ig A)* et le *lysozyme* empêchent la pénétration de germes ; le *suc gastrique* a une action bactéricide. Le tube digestif possède aussi son propre tissu lymphatique immunocompétent, les **plaques de Peyer.** Des *cellules M* (« membraneuses ») spécialisées, situées dans l'épithélium de la muqueuse, permettent aux antigènes luminaux d'accéder aux plaques de Peyer qui, en coopération avec des *macropliages,* peuvent répondre en sécrétant des **Ig A** (p. 98). Les Ig A passent dans la lumière intestinale par transcytose (p. 30) ; grâce à un *composant de sécrétion* auquel elles s'attachent dans l'épithélium, les Ig A sont protégées contre les enzymes digestives. L'épithélium muqueux contient en outre des *lymphocytes intraépithéliaux (LIE)* apparentés aux cellules T-Killer (p. 98) qui communiquent réciproquement avec les entérocytes voisins par l'intermédiaire de substances agissant en tant que signaux. Les sinusoïdes du foie renferment des *macrophages (cellules étoilées de Kupjfer)* qui forment un autre bastion de la défense immunitaire. Enfin, la colonisation du gros intestin par la **flore intestinale** protège de la propagation des germes pathogènes. Chez le nouveau-né la muqueuse du tube digestif est surtout protégée par les Ig A provenant du lait maternel.

Trois branches principales de l'aorte abdominale assurent la vascularisation de l'estomac, de l'intestin, du foie, du pancréas et de la rate (= env. 30% du débit cardiaque). L'irrigation de l'intestin est sous le contrôle de réflexes locaux, du système nerveux végétatif et d'hormones Elle est largement indépendante de la pression sanguine totale (*autorégulation*), augmente fortement après les repas (transmetteurs : acétylcholine, VIP = vasoactive intestinal peptide, etc.) et diminue lors de l'activité physique (noradrénaline, etc.). Le *sang veineux* chargé de substances absorbées dans l'intestin passe par la *veine porte* et arrive au *foie.* Une partie des constituants lipidiques réabsorbés se retrouvent dans la *lymphe intestinale* et parviennent dans la circulation générale après avoir contourné le foie.

A. Rôle des organes du tractus gastro-intestinal



(d'après Kahle, Leonhardt et Platzer)

Intégration nerveuse et hormonale

La *motilité,* les *sécrétions, l'irrigation* et la *croissance* du tractus gastro-intestinal (TOI) sont régulées par les *hormones* et les *messagers à action paracrine* du TGI, ainsi que sous contrôle nerveux. Dans les plexus myentérique et sous-muqueux se déclenchent des *réflexes endogènes (système nerveux entérique ; SNE)* ; l'activité du SNE est modulée par *Vinnervaîion extrinsèque.*

Réflexes endogènes. Les *réflexes locaux,* étroitement limités, sont induits par les tensorécepteurs de la paroi de l'œsophage, de l'estomac et de l'intestin, ou par les chémorécepteurs de l'épithélium de la muqueuse, provoquant soit une contraction, soit un relâchement des fibres musculaires voisines. Les réflexes, ascendants en direction orale (env. 2 mm), ou descendants (20-30 mm) sont transmis par l'intermédiaire d'interneurones et assurent, entre autres, la progression du contenu intestinal : *réflexe péristaltique.*

L'innervation extrinsèque du TGI (p. 78 et s.) est assurée par le *parasympathique* (pour l'œsophage inférieur et Jusqu'au côlon ascendant), par le *sympathique* ainsi que par des *fibres viscéro-afférentes* (via les nerfs sympathiques ou parasympathiques) qui, entre autres, conduisent les influx afférents des *réflexes supra-locaux.*

Le SNE peut certes fonctionner indépendamment de l'innervation extrinsèque, mais cette dernière à l'avantage (a) de faire communiquer rapidement entre elles des portions du TGI relativement éloignées les unes des autres, par voie nerveuse par les ganglions abdominaux (afférences viscérales courtes) ou par le SNC (afférences viscérales longues), (b) de subordonner les fonctions du TGI à celles de l'ensemble de l'organisme, (c) de transmettre au cerveau des processus qui se passent dans le TGI, voire de les rendre conscients (par ex mal au ventre)

Neurotransmetteurs. Dans le TGI, comme ailleurs aussi, le système nerveux végétatif libère la *noradrénaline* (NA) et 1'*acétylcholme* (ACh), cette dernière à partir de fibres préganglionnaires comme de fibres postganglionnaires (= entériques; p. 78 et s.).

Autres neurotransmetteurs du SNE. Ce sont, entre autres le *VÏP (vasoactive intestinal peptide)* responsable du relâchement des muscles lisses circulaires et longitudinaux du TGI, les *met-* et *leu-enképhalines* qui renforcent la contraction des sphincters œsophagien, pylonque, et iléocæcal ; le *GRP (= gasirm-releasing-peptide)* qui stimule la libération de la gastrıne ; le *CGRP {calciîonm gene-related peptide),* qui provoque, entre autres, la libération de SIH

Toutes les **hormones endocrines** (= transportées par la circulation systémique) du TGI sont des *peptides* et sont produites par les cellules endocrines de la muqueuse. On peut noter une similitude de structure entre (a) la *gastrint* et la *cholécystokinine (CCK)* d'une part et. d'autre part, entre la *sécrétine* et le *GIP* (ainsi que le glucagon, p. 282 et s., et le VIP, voir ci-dessus). Les hormones de la même famille ont, de ce fait, à dose élevée (c'est-à-dire pharmacologique), des effets très similaires.

La **gastrine** se rencontre sous une forme courte (G *17* avec 17 a. a.) et une forme longue (G *34* avec 34 a. a.), G 17 représentant 90% de la gastrine antrale. Elle est produite dans l'antre de l'estomac et dans le duodénum (Al) et libérée par voie nerveuse par le GRP, ainsi que sous l'effet de la distension de la paroi stomacale et la présence de fragments de protéines dans l'estomac, alors qu'un pH < 3,5 dans la lumière stomacale ou duodénale inhibe sa sécrétion (Al) Ses principaux effets sont la production d'acide et la croissance de la muqueuse de l'estomac (A2).

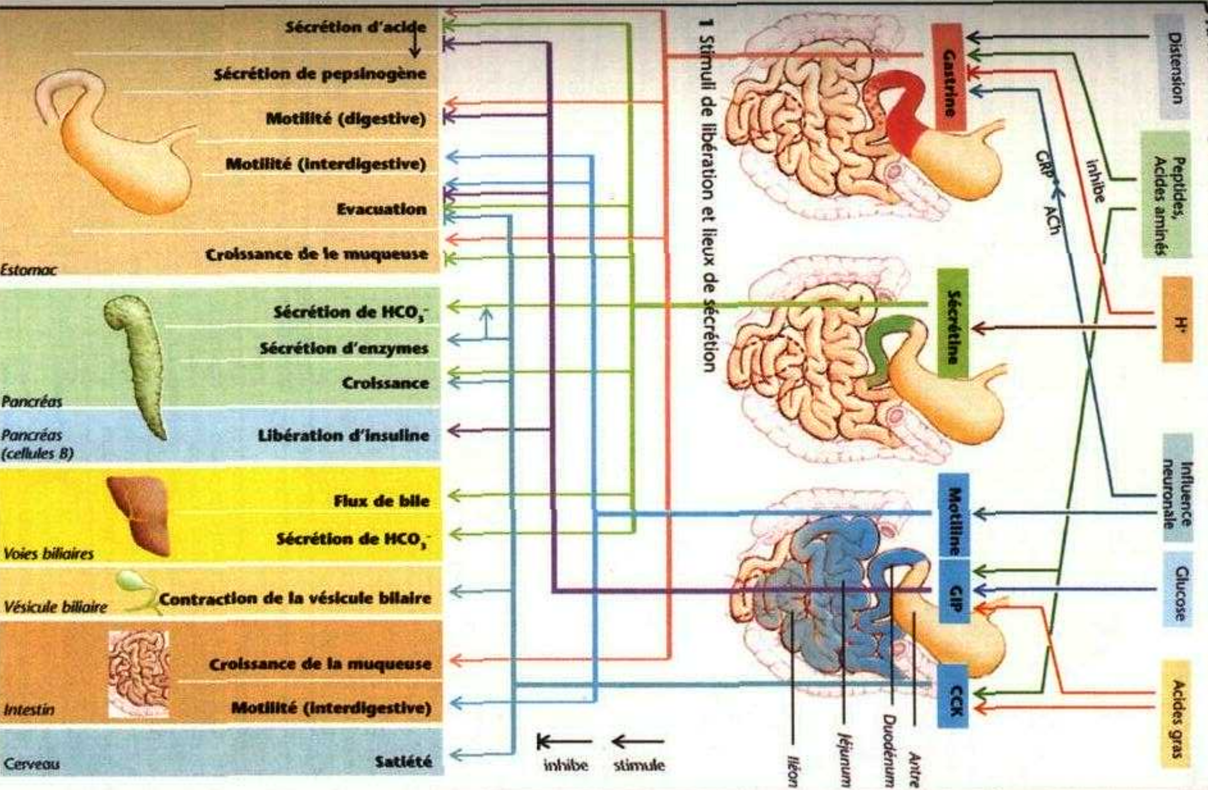
La **CCK** (33 a. a.) est produite dans la totalité de la muqueuse duodénale. La présence de longues chaînes d'acides gras, d'acides aminés et d'oligopeptides dans la lumière duodénale stimule sa sécrétion (Al). La CCK provoque la contraction de la vésicule biliaire, inhibe la vidange de l'estomac et stimule la croissance du pancréas ainsi que ses sécrétions d'enzymes et (via la sécrétine, voir ci-dessous) d'HCO_3^- (A2).

La **sécrétine** (27 a. a.) est produite dans le duodénum sous l'effet prépondérant de l'acidité du chyme dans la lumière (Al). La sécrétine inhibe la sécrétion d'acide et la croissance de la muqueuse de l'estomac, stimule la sécrétion d'HCO_3^- (potentialisée par la CCK, voir ci-dessus) et la croissance du pancréas, ainsi que le flux de bile dans le foie (A2).

Le **GIP** *(glucose-dependenî msuîinoîropic peptide,* avec 42 a. a. ; antérieurement : gastric inhibitory peptide = entérogastrone). Le GIP est produit dans le duodénum et dans le jéjunum, et libéré par la présence de fragments protéiniques, lipidiques et glucidiques (glucose !) (Al). Il stimule la sécrétion d'insuline (c'est pourquoi le glucose par voie orale libère plus d'insuline que par injection !) et inhibe la sécrétion acide (A2).

La **motiline** (22 a. a.) provient de l'intestin, sous influence nerveuse, et agit sur la mobilité interdigestive (Al, 2).

Les messagers à **action paracrine** du TGI sont, entre autres, *Vhistamine,* la *somatostatine* et les *prostaglandines.*


A. Hormones gastro-intestinales
Distension
Peptides, Acides aminés
H^+
Influence neuronale
Glucose
Acides gras
inhibe
GRP
ACh
Gastrine
Sécrétine
Motiline
GIP
CCK
Antre
Duodénum
Jéjunum
Iléon
1 Stimuli de libération et lieux de sécrétion
stimule
inhibe
Sécrétion d'acide
Sécrétion de pepsinogène
Motilité (digestive)
Motilité (interdigestive)
Evacuation
Croissance de le muqueuse
Estomac
Sécrétion de HCO_3^-
Sécrétion d'enzymes
Croissance
Pancréas
Libération d'insuline
Pancréas (cellules B)
Flux de bile
Sécrétion de HCO_3^-
Voies biliaires
Contraction de la vésicule biliaire
Vésicule biliaire
Croissance de la muqueuse
Motilité (interdigestive)
Intestin
Satiété
Cerveau
2 Effets importants des hormones gastro-intestinales
(en partie, d'après L.R. Johnson)

Salive

La **composition** de la salive met en évidence son **rôle** : les *substances mucilagineuses (mucines)* lubrifient les aliments et les rendent ainsi déglutissables ; elles facilitent aussi les mouvements de la mastication et de la parole. Les substances alimentaires sont en partie *dissoutes* dans la salive, ce qui constitue les conditions de l'efficacité des enzymes digestives et du stimulus gustatif (p. 338). La salive a aussi un rôle important dans l'hygiène buccale et dentaire. *Pauvre en NaCl* et *hypotonique,* elle convient aussi pour le rinçage intermittent des récepteurs du goût (NaCl !) lors des repas. La salive sert aussi de liquide obturateur des lèvres lors de l'allaitement. La digestion des glucides (amidon) peut commencer dès la mastication grâce à *Va-amylase (*= ptyaline), alors que l'*immunoglobulme A et* le *lysozyme* servent à la défense immunitaire (p. 94 et s.). La forte *concentration de* HCO_3 tamponne la salive Jusqu'à un pH de 7 qui correspond au pH optimal de l'amylase et permet à la salive déglutie *d'alcaliniser le suc gastrique* acide qui peut parvenir dans l'œsophage (p. 238). La forte sécrétion salivaire précédant le vomissement, protège de même l'émail dentaire de l'endommagement par les acides gastriques. Etant donné que la production salivaire est étroitement liée à la teneur en eau de l'organisme, la bouche et la gorge deviennent sèches en cas de carence en eau; ceci contribue à la sensation de *soi/qui* est importante pour l'équilibre hydrique de l'organisme (p. 168 et 184).

Taux de sécrétion. En fonction du degré de stimulation, le débit salivaire est de 0,1 à 4 ml/min (10-250 uJ/min par glande, B) ce qui représente *0,5-1,5 V].* Pour un débit de 0,5 ml/min, 95% de la salive provient des *glandes parotides* (salive aqueuse) et des *glandes submaxillaires* (salive riche en mucines) ; le reste est sécrété par les *glandes sublinguales* et les glandes de la muqueuse buccale.

La **formation de la salive** comporte deux étapes : les *acini* des glandes salivaires produisent la *salive primaire* (A, C) dont la composition électrolytique est similaire à celle du plasma (B) et qui subit ensuite des modifications dans les canaux excréteurs *(salive secondaire).* La formation de la **salive primaire** dans les *acini* (Cl) est assurée au moyen du *transport transcellulaire de Cl~.* Le Cl-, prélevé dans le sang, est transféré dans les cellules acineuses par un mécanisme de co-transport actif secondaire Na^+-K^+-$2Cl^-$, puis passe (conjointement avec HCO_3^-) dans la lumière au moyen de canaux anioniques. Ceci provoque un potentiel luminal transépithélial négatif qui amène également le Na^+ dans la lumière (diffusion paracellulaire), suivi par l'eau pour des raisons osmotiques. La salive secondaire se forme dans les *canaux excréteurs.* À ce niveau, le Na^+ et le Cl^- sont réabsorbés, tandis que les ions K^+ et HCO_3^- (grâce à l'anhydrase carbonique) sont sécrétés (A). Comme la réabsorption de NaCl dépasse la *sécrétion de* $KHCO_3^-$ et que la perméabilité des canaux à l'eau est réduite, la salive devient *hypotonique* (jusqu'à des valeurs très inférieures à 100 mosm/kg HO, B). Lorsque le flux augmente fortement, ces processus se réinversent, et la composition de la salive secondaire s'approche de celle de la salive primaire (B).

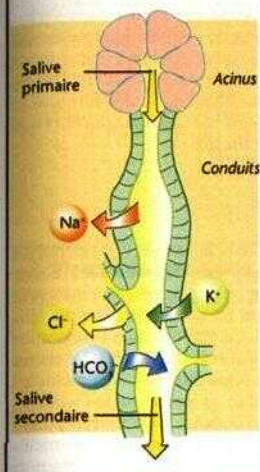
La **production de salive** est **déclenchée** par *voie réflexe* (D). Les stimuli sont notamment, l'odeur et le goût des aliments, le contact avec la muqueuse buccale et la mastication, ainsi que la nausée. Les *réflexes conditionnés* jouent également un rôle (ils doivent faire l'objet d'un apprentissage : un fait anodin, comme par exemple le bruit des assiettes avant un repas peut, par la suite, constituer à lui seul un stimulus suffisant). Sommeil et déshydratation inhibent la sécrétion de salive.

La **stimulation** de la sécrétion est sous contrôle sympathique et parasympathique (C2):

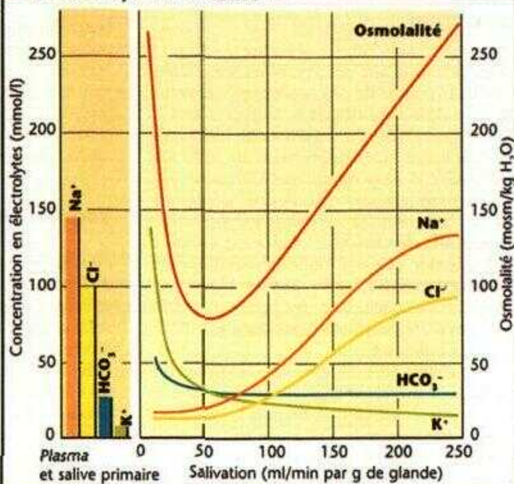
• La *noradrénaline* induit, par l'intermédiaire des récepteurs ß2-adrénergiques et de *l'AMPi* une sécrétion de salive très visqueuse et riche en mucine.

• *L'acétylcholme* provoque (a) via les récepteurs Mi-cholmergiques et l'IP_3 (p. 82 et p. 274), une élévation de la concentration cytosolique de Ca^{2+} dans les cellules acineuses. Il s'ensuit, d'une part, une augmentation de la conductibilité du canal anionique luminal avec production d'une salive aqueuse et, d'autre part, une augmentation de l'exocytose des protéines salivaires ; (b) via les récepteurs M_3-cholinergiques, l'ACh engendre, la contraction de *cellules myoépithéliales* autour des acini, ce qui exprime le contenu de ces derniers; (c) l'ACh stimule la sécrétion de kallicréines qui, à partir du kininogène plasmatique, libèrent la *bradykinine.* Celle-ci, associée au *VIP* (p. 234), provoque la dilatation des vaisseaux des glandes salivaires. Cette vasodilatation est nécessaire, car la salivation maximale dépasse la valeur du flux sanguin local au repos.

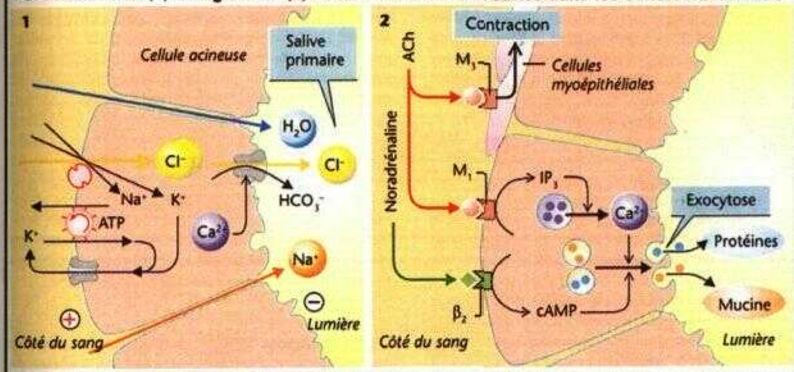
A. Formation de la salive



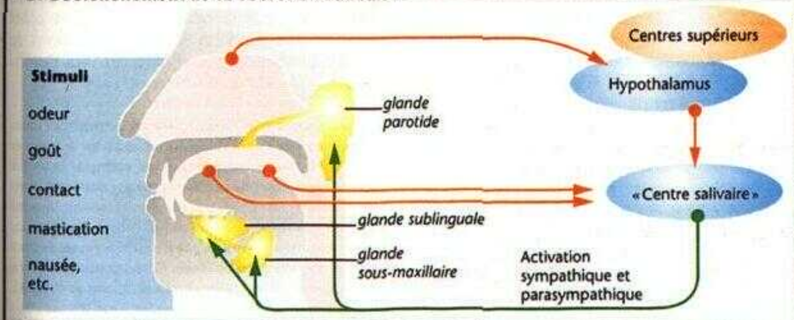
B. Électrolytes de la salive



C. Mécanisme (1) et régulation (2) de la formation de la salive dans les cellules acineuses



D. Déclenchement de la sécrétion salivaire



1

Déglutition

La couche musculaire de la paroi œsophagienne est en partie striée (le 1/3 supérieur), en partie lisse Lors de la **déglutition,** la langue pousse le bol alimentaire vers l'arrière-bouche (Al) , par réflexe, s'opère alors l'obturation de la cavité nasale (A2), la respiration est suspendue, les voies respiratoires sont obturées par l'épiglotte (A3), et le *sphincter œsophagien supérieur* s'ouvre (A4) Le bol alimentaire est entraîné vers l'estomac par une onde pénstaltique de l'oesophage (A5, **Bl,2)** S'il advient que le bol alimentaire «s'attache» sur les parois d'aval, la distension à cet endroit produit une *onde pénstaltique secondaire*

Dès le début de la déglutition, le **sphincter œsophagien inférieur** s'ouvre par un réflexe vago-vagal *(relaxation réceptive,* **B3)** induit par sécrétion neuronale de V1P et de N0, d'ordinaire, il reste généralement fermé et constitue une barrière contre le reflux du suc gastrique agressif (pepsine et HC1)

La motilite œsophagienne est le plus souvent étudiée par des **mesures de la pression** dans la lumière, il en est de même de la progression de l'onde pénstaltique **(Bl,** 2) Au niveau du *sphincter inférieur*, la pression est d'environ 20-25 ininHg au repos, lors de la relaxation réceptive elle chute a quelques mmHg a peine, c'est a-dire la pression qui règne dans l'estomac proximal (B3), ce qui indique l'ouverture du sphincter En cas de dysfonctionnement de la relaxation réceptive, les aliments peuvent s engorger dans 1 œsophage (*achalasie*)
La **pression sphinctorielle** est diminuée par le VIP, la secrétine la CCK, le N0 le GIF (p 234) et la progestérone , elle est augmentée par 1 ACh, la gastnne (empêche le reflux durant l'activité digestive motrice de l'estomac), la motilme (empêche le reflux durant l'activité motrice interdigestive), ainsi que par une pression intra-abdonnnale élevée (compression, adiposité) du fait que le sphincter uLsophagien se situe en partie dans la cavité ventrale (pression de l'extérieur).

Un **reflux** sporadique de suc gastrique dans l'œsophage distal est un événement physiologique banal, que ce soit lors d'une pression fortuite sur l'estomac plein, lors de la *déglutition* (ouverture du sphincter durant plusieurs secondes) ou lors des dites *ouvertures transitoires du sphincter* qui peuvent durer jusqu'à 30 s et font partie du *réflexe du rot* Le reflux acide abaisse fortement le pH dans l'œsophage distal

La protection de la muqueuse œsophagienne après un reflux est nécessaire et est assurée comme suit 1 La **clearance volumique,** c'est-à-dire le revidage rapide du volume de reflux dans l'estomac par le réflexe pénstaltique de l'œsophage, un volume de 15 m) ne demeure (sauf de petits restes) que 5-10 s dans l'œsophage 2. Les restes de suc gastrique subsistant après la clearance volumique gardent leur faible pH, il n'est augmenté que par paliers, lors de chaque acte de déglutition, c'est-à-dire que la salive avalée assure le tamponnage du résidu acide . **clearance du pH.**

Vomissement

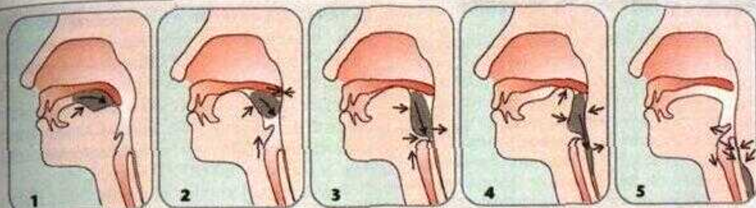
Le vomissement, dont la nausée, l'augmentation du flux salivaire, etc. sont les **prodromes** (C), est principalement un réflexe de défense, mais peui aussi constituer, par ex s'il est dû à une pression cérébrale élevée, un signe clinique important (hémorragies ou tumeurs cérébrales). **Le centre de vomissement** situé dans le bulbe rachidier (medulla oblongata) au niveau de la formation réticulée est sous contrôle de **chémorécepteurs** de l'area postrema au plancher du IV[e] ventricule *(ione d'activité sensorielle),* où la barrière hémato-encéphalique est plus perméable

Cette zone est activée, notamment par la nicotine, des toxines, ainsi que par des antagonistes de la dopamine telle l'apomorphme *{emeîique* thérapeutique) Les cel Iules sensorielles sont, en outre dotées de récepteurs aux neurotransmetteurs qui assurent leur contrôle nerveux Par ailleurs le centre du vomissement peut être activé par des excitations inhabituelles de l'organe de l'equili bration (*cinépathie*) par une *distension excessive de l estomac ou de l'intestin,* par une *evacuation gastrique retardée*, ainsi que par *Y inflammation* d'organes abdo mmaux Au cours du premier tiers de la grossesse, nausées et vomissements sont fréquents *(vomiîus maîutinus}* et peuvent exceptionnellement engendrer des troubles lies au vomissement (*hyperemesis gravidarum)*

Lors du **vomissement,** le diaphragme est bloque en position inspiratoire et les muscles abdominaux se contractent brusquement Simultanément le duodénum se contracte et les sphincters œsophagiens se relâchent, ce qui a pour effet d'exercer une pression sur l'estomac dont le contenu est expulsé vers l'extérieur via l'œsophage

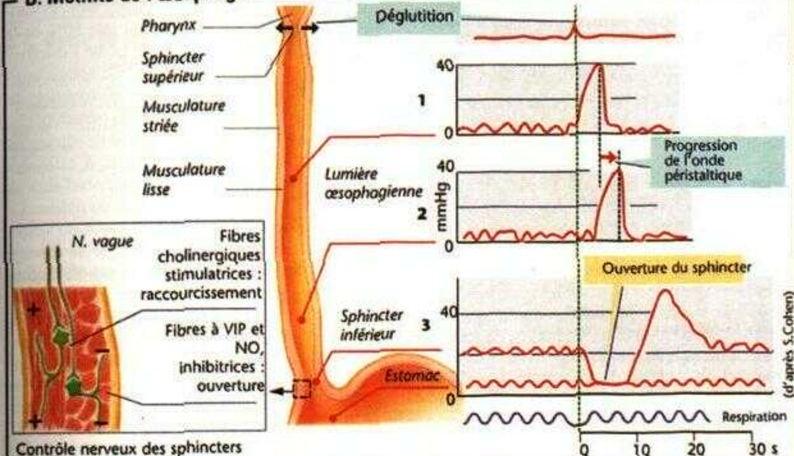
Les conséquences du **vomissement chronique** sont attnbuables a la *wus alimentation*, ainsi qu'a la *perte de suc gastrique* accompagnées par celles de la salive déglutie des boissons ingérées et aussi des sécrétions de 1 inlestin grêle En plus d'une *hypoio!emie* la perte d'acidité gastrique (10-100 mmol d'ions H^+/l de suc gastrique) provoque une *alcalose métabolique,* encore aggravée par une *hypokaliémie* K^+ est perdu aussi bien lors du vomissement (aliments, salive, suc gastrique) qu avec l'urée (*hyperaldérostéronémie* induite par l'hypovolemie, p 180 et s)

A. Déglutition



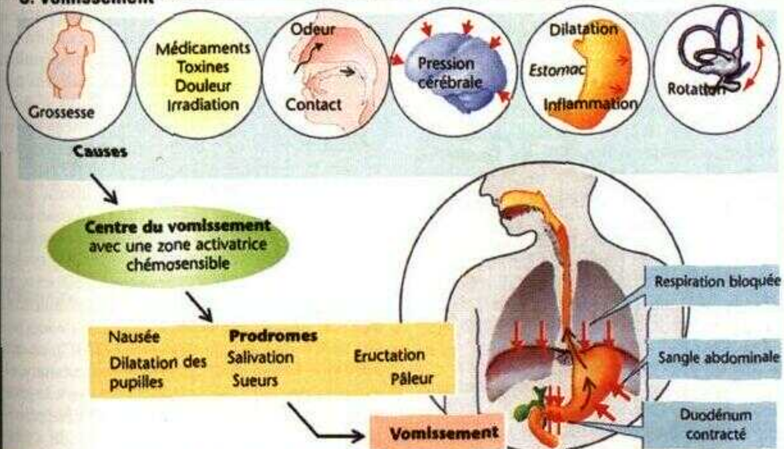
(d'après Rushmer et Hendron)

B. Motilité de l'œsophage



(d'après S. Cohen)

C. Vomissement



Estomac : structure et motilité

L'œsophage débouche dans le *fundus*, situé au niveau du *cardia* ; le fundus est suivi du *corps* et de *V antre.* L'extrémité inférieure de l'estomac *(pylore)* s'abouche au *duodénum* (A). D'un point de vue fonctionnel, on fait une distinction entre l'estomac *proximal* et l'estomac *di\ttii* (A) La **taille** de l'estomac dépend de son remplissage ; c'est surtout l'estomac proximal qui augmente de volume (A, B). La paroi de 1'e.stomac comporte une couche musculaire longitudinale externe (seulement au niveau des courbures, elle règle la longueur de l'estomac), une puissante musculature circulaire et une couche interne de fibres musculaires s'étendant obliquement. La muqueuse des *glandes tubulaires* gastriques est constituée de *cellules principales* (CP) et de *cellules bordantes* (CB) (A) qui produisent les constituants du suc gastrique (p 242) La muqueuse gasmque contient en outre des *cellules endocrine*[1]; (notamment sécretnces de gastnne dans l'antre) et des cellules accessoires (ÇA) à mucus.

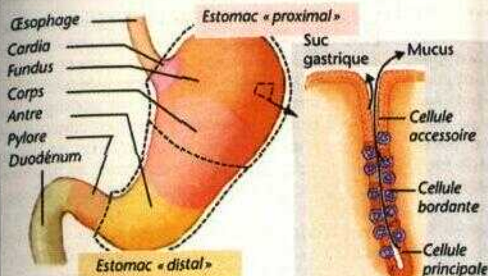
Les zones *proximale* et *distale* de l'estomac ont une importance fonctionnelle (A). La déglutition d'un bol alimentaire entraîne non seulement l'ouverture du sphincter inférieur de l'œsophage (p. 238), mais aussi à court terme un relâchement de l'estomac *proximal (relaxation réceptive)* par un *réflexe d'accommodation* vago-vagal de manière à empêcher la pression interne de monter au fur et à mesure du remplissage. Sous l'effet de la contraction tonique de l'estomac **proximal** - qui sert avant tout de *réservoir* - le contenu gastrique est alors lentement entraîné vers **l'estomac distal.** Au niveau de la limite supérieure de ce dernier (au tiers supérieur du corps), se trouve une *zone pacemaker* (v. ci-dessous). Une stimulation locale de la paroi de l'estomac (en partie par voie réflexe, en partie par action de la gastrine ; **Dl)** engendre, à partir de là des ondes péristaltiques - particulièrement fortes dans l'antre - qui cheminent jusqu'au pylore. Ces ondes provoquent la progression du chyme vers le pylore (C5,6,1) où il est comprimé (C2, 3) et à nouveau refoulé après fermeture du pylore (C3, 4). Durant ce cycle, les aliments sont *brassés, mélangés* au suc gastrique et *partiellement digérés,* en outre les graisses sont *émulsionnées.*

Par ailleurs, les cellules **pacemaker** (= cellules interstitielles de Cajal) de l'estomac distal sont le siège de variations de potentiel (ou *ondes lentes;* p. 244) qui se produisent toutes les 20 secondes environ et dont la vitesse (0,5 à 4 cm/s) et l'amplitude (0,5 à 4 mV) augmentent au fur et à mesure qu'elles se rapprochent du pylore. Ce faisant, l'activité du potentiel de stimulation des zones distales de l'estomac est dépassée (un peu comme dans le cœur) par un stimulateur situé plus haut, en raison de sa fréquence plus faible. La fréquence des contractions qui suivent cette onde d'excitation dépend de la somme des influences neuronales et humorales. La *gastrine* augmente la fréquence des stimulations et des réponses. D'autres hormones comme le *GIF* inhibent directement cette motilité, tandis que la *somatostatine (SIH)* agit indirectement en inhibant la sécrétion de GRP **(Dl** et p. 234).

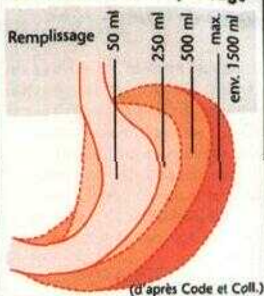
Durée de séjour des aliments dans l'estomac. Les aliments solides restent dans l'estomac, jusqu'à ce qu'ils .soient transformés en particules en suspension < 1 mm de diamètre (*chyme*) ; ce n'est qu'après qu'ils peuvent passer dans le duodénum. Le temps nécessaire pour que 50% de la quantité ingérée aient à nouveau quitté l'estomac est de 10 à 20 min pour *Veau. Ce* temps augmente pour les *aliments solides* en fonction de leur consistance et de l'intensité du péristaltisme, et peut atteindre 1 à 4 heures (durée de séjour des glucides < à celle des protéines < à celle des lipides). L'évacuation gastrique dépend surtout du *tonus de l'estomac proximai* et du *pylore.* La *mouline favorise* l'évacuation (le tonus de l'estomac proximal augmente; le pylore se dilate). L'évacuation *diminue* lorsque le pH du chyme diminue et lorsque son osmolalité ainsi que son contenu en acides gras libres à chaîne longue et en acides aminés (aromatiques) augmentent Cette régulation est assurée par des chémorécepteurs des entérocytes et des cellules à bordure en brosse situés dans la muqueuse duodénale, des réflexes entérogastriques et des hormones : *CCK, sécrétme, GIF* et *gastrine* (p. 234 ; **D2).** La plupart du temps, le **pylore** reste cependant ouvert (libre évacuation de «chyme terminal»). Il se contracte seulement 1. à la fin de la «systole» antrale (v. ci-dessus) afin de retenir les aliments solides et, 2. durant les contractions duodénales, afin d'empêcher un reflux des sels biliaires qui agressent l'estomac. Néanmoins, si cet événement survient, le reflux d'acides aminées libres normalement absents dans la lumière gastrique, produit la fermeture réflexe du pylore (D2).

Les *matières indigestibles* (os, fibres, substances étrangères) ne quittent pas l'estomac pendant la phase digestive. Ce n'est qu'au cours de la **phase interdigestive** qui suit que des ondes contractiles particulières parcourent l'estomac et le duodénum, au rythme d'une «horloge interne», une fois toutes les 1 heure 30 environ (= *migrating motor complex,* en anglais, ou MMC), ce qui provoque l'évacuation gastrique des substances indigestibles, ainsi que le refoulement vers le gros intestin des bactéries ayant migré par voie rétrograde dans le duodénum. Cette phase de «nettoyage» est régulée par la *motiline.*

A. Anatomie de l'estomac

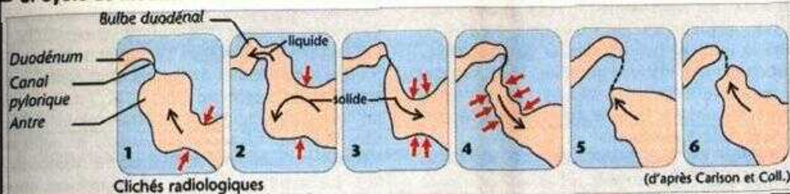


B. Positions de remplissage



(d'après Code et Coll.)

C. Cycle de motilité de l'estomac distal



Clichés radiologiques

(d'après Carlson et Coll.)

D. Influences sur la motricité gastrique

Hypoglycémie
Influences psychiques,
goût, odorat, etc.

SNC

Douleurs
Influences psychiques,
etc.

sympathique

N. vague

V. adrénergique

V. cholinergique

VIP, etc.

Relaxation réceptive

SNC et chaîne ganglionnaire paravertébrale

Zone pacemaker

V. adrénergique

V. cholinergique

Réflexe entérogastrique

Ondes péristaltiques

Distension

SIH

GIP, etc.

gastrine

1 Estomac distal

Pylore

fermé

ouvert

Acides aminés libres

Ions H⁺
Acides gras
Osmolalité
Tryptophane

gastrine

SIH

Motiline

CCK, GIP
sécrétine

2 Estomac proximal et pylore (évacuation)

Suc gastrique

L'estomac sécrète 3 à 4 litres **de** suc gastrique par jour. Ses principaux constituants sont produits par différents types de cellules dans les *glandes tubulaires* du fundus et du corps : les pepsinogènes et les lipases (p. 260) sont élaborés dans les cellules principales, HC1 et *\e facteur intrinsèque* dans les cellules bordantes, la *mucine* et le *HCO,* dans les *cellules accessoires du col des glandes et de la surface de la muqueuse.*

Les **pepsines** interviennent dans la digestion des protéines en tant qu'endopeptidases. Elles sont formées par scission à partir de leurs précurseurs, les *pepsinogènes,* puis libérées des cellules principales, par exocytose, à pH < 6, dans la lumière des glandes et de l'estomac. *L'acétylcholine* libérée par réflexe local, en partie sous l'influence des ions H^+ (et de ce fait indirectement par la gastrine), est le principal vecteur de leur production.

Acidité du suc gastrique. Une sécrétion maximale d'HCl abaisse le *pH du suc gastrique* jusqu'à environ 0,8. Il est tamponné par le chyme jusqu'à env. 1,8 à 4, ce qui constitue des valeurs voisines de celles du pH optimal d'action de la plupart des pepsines et des lipases. Un pH bas contribue en outre à la *dénaturation* des protéines alimentaires et agit comme *bactéricide.*

Sécrétion **d'HCl** (A). Sous l'action d'une *H^+/K^+-ATPase* dans la membrane luminale des cellules bordantes, les ions *W* (échangés contre K^+) vont multiplier leur concentration dans la lumière gastrique par 10^7 *(transport actif primaire,* Al et p. 26). Le K^+ retourne dans la lumière par un *canal K^+* de la membrane luminale. Pour chaque ion H^+ sécrété, un ion HCO_3^- (provenant de CO_2 + OH^-, sous l'effet de *Vanhydrase carbonique,* AC), quitte la cellule du côté sang où il est échangé contre un ion Cl^- par un *transporteur d'unions* (A2). Il en résulte une accumulation intracellulaire d'ions Cl^- qui passent dans la lumière par un *canal Cl~* (A3). Ainsi, chaque ion H^+ sécrété est accompagné par l'arrivée d'un ion Cl' dans la lumière.

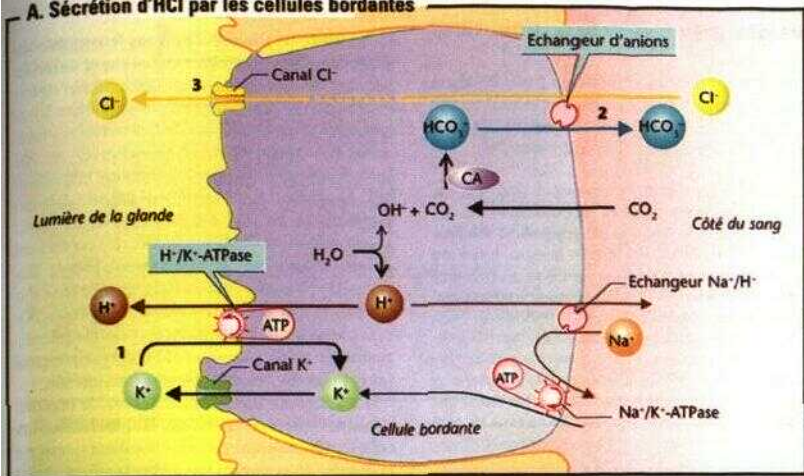
Lors de **l'activation des cellules bordantes** (v. ci-dessous), des *canalicules* (B2) dont les parois possèdent une bordure en brosse dense et qui s'enfoncent profondément à l'intérieur de la cellule, s'ouvrent dans la lumière gastrique. Cet énorme accroissement de la surface de la membrane cellulaire du côté luminal, avec ses nombreuses molécules H^+/K^+-ATPase, permet une augmentation maximale de la sécrétion gastrique d'ions H^+, qui passe de 2 **mmol/h environ** au repos à plus de 20 mmol/h.

Le déclenchement de la sécrétion du suc gastrique (B) permet de distinguer des influences («phases») nerveuses, gastriques et intestinales **(Bl).** L'ingestion d'aliments conduit, par *voie réflexe,* à une sécrétion de suc gastrique, les nerfs gustatifs, olfactifs et optiques constituant les branches afférentes de ces *réflexes* en partie *conditionnés* (p. 236). Une carence en glucose dans le cerveau peut aussi déclencher ce réflexe. Le *nerf* el't'érent est le nerf vague. *L'acétylcholine* (ACh) active directement les cellules bordantes dans le fundus (récepteurs cholinergiques *My* **B2)** ; dans l'antre, elle agit sur les cellules G par l'intermédiaire des neurones GRP (gastrin-releasing peptide) pour y induire l;i sécrétion de *gastrine* (B3) qui, à nouveau, active les cellules bordantes via leurs récepteurs CCK Les cellules H ou cellules ECL (enterochromaffin-like) des glandes du fundus sont également activées par la gastrine (réc. CCK_B) mais aussi par voie cholinergique et β_3 adrénergique (B2) : elles libèrent *Vhistamine* qui stimule les cellules bordantes voisines par voie paracrine (récepteurs H_2). La sécrétion d'acide est également sous influences locales du fait qu'elle est stimulée par la *gasîrine* libérée par contact avec le chyme, dans l'antre ainsi que dans le duodénum **(Bl** et p.235 A).

L'inhibition de la sécrétion du suc gastrique est sous la dépendance des facteurs suivants : (a) un *pH < 3,0* dans la lumière antrale inactive les cellules G (rétroaction négative: **Bl,** 3) et active simultanément les *cellules D* qui sécrètent la *SIH* (p. 234). Celle-ci, de son côté, inhibe, par voie paracrine, les cellules G de l'antre (B2, 3) et les cellules H du fundus (B2). (b) Le *CGRP* (p. 234), sécrété par voie neuronale, active les cellules D dans le fundus et dans l'antre **(B2,**3). (c) La sécrétine et le GIP d'origine duodénale (p. 234) influencent la sécrétion de suc gastrique par voie rétrograde (Bl). Ainsi le duodénum adapte la composition du chyme gastrique ainsi que sa quantité aux besoins de l'intestin grêle.

La **protection de la muqueuse de** l'estomac contre l'agression par le suc gastrique est assurée par (a) la *couche de mucus* et (b) la *sécrétion d'HCO_3^-* par les cellules accessoires sous-jacentes de la muqueuse gastrique. Le HCO_3^- diffuse dans la couche muqueuse et tamponne l'acide qui y pénètre à partir de la lumière de l'estomac. La sécrétion d'HCO_3^- est stimulée par les prostaglandines PGE_2 et PGL. Les médicaments anti-inflammatoires, par ex.. inhibent la cyclooxygénase 1 et de ce fait la production de PG (p. 269), diminuent la protection de la muqueuse et peuvent favoriser l'apparition d'ulcères gastriques.

A. Sécrétion d'HCl par les cellules bordantes



B. Régulation de la sécrétion du suc gastrique

N. vague
Aliments
stimilus mécanique
1
HCl
Pepsine
stimuli chimiques
pH < 3
Gastrine
Sécrétine GIP

2 Fundus
N. vague
CGRP
Cellule D
ACh
M_3
SIH
H_2
Cellule H
Cellule bordante
HCl
Histamine
CCK_B
Lumière
gastrine
Circulation sanguine

3 Antre
N. vague
Acides aminés, etc.
pH < 3
ACh
Cellule D
CGRP
SIH
GRP
Cellule G
Gastrine

Intestin grêle : structure et motlllté

L'intestin grêle a pour fonction essentielle de terminer la digestion des aliments et d'absorber les produits de dégradation conjointement avec l'eau les electrolytes et les vitamines

Structure L intestin grêle (environ 2 m de long m vivo) comprend trois segments le *duodénum* a la sortie de 1 estomac se prolonge par le *jéjunum* suivi par 1 *iléon* qui s abouche avec le gros intestin L intestin grêle est recouvert extérieurement par le péritoine (membrane séreuse Al) du dessous se trouvent successivement une *couche musculaire longitudinale* (A2), le *plexus m\entenque* (Auerbach A3) une *couche musculaire circulaire* (A4) le *pîews sous muqueux* (Meissnel AS) et enfin la *muqueuse* (A6) recouverte de *cellules épithéliales* (A13-15) Les vaisseaux sanguins et lymphatiques (A8 et 9) ainsi que les nerfs (A10) par viennent a 1 intestin grêle par 1 intermédiaire du *mesen tere* (A7) La surface de 1 epithelium bordant la lumière intestinale représente environ 300 a 1600 fois (plus de 100 m) celle d un tube cylindrique lisse environ 3 fois pour les valvules conniventes (1 cm de haut) de la muqueuse et de la sous muqueuse (*valvules de Kerc knng* Ail) 7 a 14 fois pour les plissements de 1 épi thelium *(villosites* A12) et 15 a 40 fois pour la bordure en brosse (A13) des *entèrocvtes*

Anatomie microscopique et fonction. En plus des enterocytes de reabsorption (A14) les villosites sont tapissées des *cellules cahciformes* (A15) dont le *mucus* forme une couche lisse et de protection a la surface de l'epithelium A la base des villosites 1 epithelium présente des dépressions appelées *cryptes de Lieberkühn* (A16) On y trouve a) des *cellules indifférenciées* et *mitotiques* d ou proviennent les cellules villeuses (v ci-dessous) b) des *cellules a mucus* c) des *cellules endocrines* et *paracnnes* qui sont informées de la composition du chyme par des *cellules chemosensonelles* voisines qui ensuite libèrent leurs hormones dans le sang ou bien leurs messagers paracnnes dans 1 espace interstitiel (p 234) ainsi que d) des *cellules* contribuant a la *défense immunitaire* (p 232) Les *glandes de Brunner* du duodénum sont situées plus profondement encore (tela submucosa) dans la paroi intestinale et libèrent dans la lumière un produit de sécrétion riche en HCO_3

Les bords des villosites sont constamment repoussés tandis que de nouvelles cellules se reproduisent a partir des cryptes Ainsi 1 ensemble de 1 epithelium de 1 intestin grêle est renouvelé en 3 a 6 jours (mue) Les cellules epitheliales repoussees se désintègrent dans la lumière intestinale ou elles libèrent leur contenu par exemple des enzymes et du fer

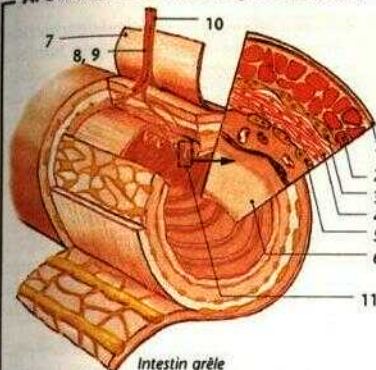
La **motilité** de l'intestin est sous le contrôle du système nerveux entenque autonome et module; par des hormones ainsi que par l'innervation extnnseque (p 234) L'intestin est parcouru localement (sur 1 a 4 cm) par des *mouvements pendulaires* (musculature longitudinale) et de *segmentation rythmique* (musculature circulain.) qui contribuent tous deux au mélange du contenu intestinal et mettent celui ci en contact étroit avec l'epithelium de la muqueuse Ce contact est encore facilite par le mouvement propre des villosites (lamina musculans mucosae) Pd contre les *ondes péristaltiques réflexes* (30 120 cm/min) très marquées en période mterd] gestive (p 240) *propulsent* le contenu intestinal (env 1 cm/mm) en direction du gros intestin

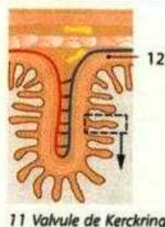
En stimulant des tensorecepteurs le contenu intestinal *(bol alimentaire* **B)** déclenche un **réflexe péristaltaque** qui, simultanément ressem la lumière en amont du bol alimentaire et 1 élargi en aval En même temps les motoneurones choli nergiques soumis a une excitation très longue (d type 2) et stimules par des interneurones activen la musculature longitudinale et circulaire respeai vement avant et après le passage du bol Paralleli ment a cette activation la musculature circulaire est inhibée en aval *(accommodation)* et stimulée en amont (B p 234)

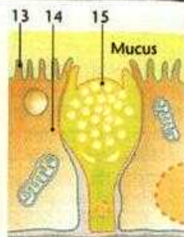
Comme 1 estomac 1 intestin est dote de cel Iules **pacemakers** (cellules interstitielles de Cajal) dont le potentiel de membrane varie de 10 a 20 mV et la fréquence de 3-15/mm *ondes lentes* (Cl) Des influences nerveuses, endo cnnes ou paracnnes peuvent augmenter (= potentiel moins négatif) ou abaisser le niveau d ensemble des potentiels de ces ondes Des que le sommet de l'onde atteint le potentiel seuil (environ -*40* mV) des séries de potentiels d'action (salves de «spikes») sont déclenchées (C2) Lorsque la base de 1 onde atteint a son tour le potentiel seuil le déclenchement des spikes se prolonge (C3) et engendre une contraction durable du muscle *(spasme)*

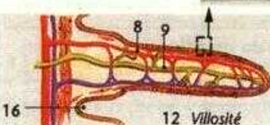
Propagation de l'excitation. Les salves de spikes se propagent dans les cellules muscu laires par l'intermédiaire de gap junctions (p 70) de sorte qu elles se contractent rythmi quement a fréquence égale (ou inférieure) La propagation de l'excitation du côte anal s arrête cependant après une certaine distance (zone pacemaker **D)** des cellules plus distales (avec une fréquence propre plus basse) prennent le relais de la fonction pacemaker C est la raison pour laquelle le penstaltisme du duodénum se propage seulement dans la direction anale

A. Structure de l'intestin grêle (schéma)

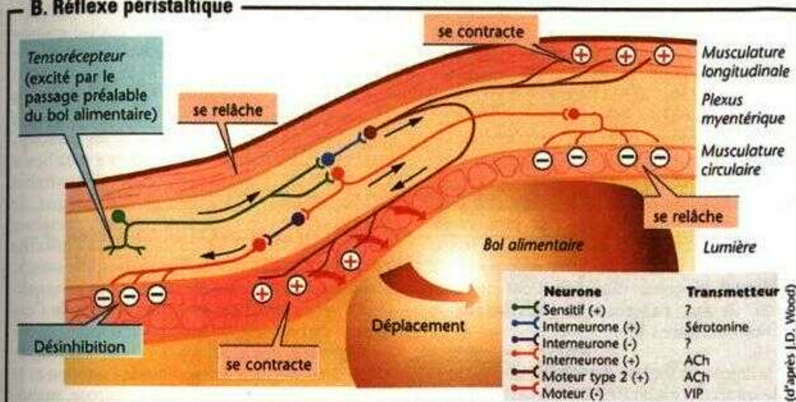




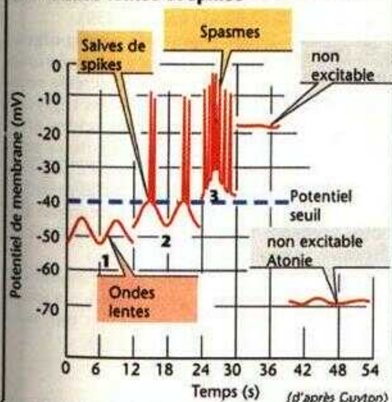




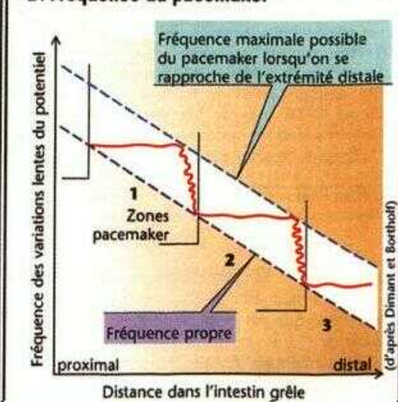
B. Réflexe péristaltique



C. Ondes lentes et spikes



D. Fréquence du pacemaker



Pancréas

La partie exocrine du pancréas produit chaque jour 1-2 litres de suc pancréatique qui s'écoule dans le duodénum. Il contient essentiellement des ions bicarbonates (HCO_3^-) qui servent à neutraliser (pH 7-8) le chyme riche en HC1 en provenance de l'estomac, ainsi que les précurseurs (en majeure partie inactifs) des *enzymes digestives* qui sont nécessaires à la digestion des protéines, des lipides et des glucides dans l'intestin grêle.

La **formation du suc pancréatique** présente des similitudes avec celle de la salive, du fait qu'il est formé en deux étapes et que la *sécrétion de Cl~* par *transport actif secondaire* dans les **acini** est suivie par un flux passif d'ions Na[1'] et d'H_2O (p. 236). Cette sécrétion primaire a une composition en électrolytes analogue à celle du plasma (comparer **Al et** 2). Elle contient aussi les *enzymes digestives* et d'autres protéines (*exocytose ;* p. 30). Dans les **conduits de sortie,** le *HCO,~* vient s'ajouter à la sécrétion primaire, suivi passivement par le *Na** et *Veau.* Ainsi la concentration du suc pancréatique en HCO_3^- augmente au-delà de 100 mmol/1, alors celle du Cl^- diminue simultanément (A3). Les concentrations en Na^+ et en K^+ ainsi que l'osmolalité restent inchangées par rapport au plasma (comparer Al et 2) ; c'est là que le suc pancréatique et la salive se différencient (p. 237 B). Durant la phase digestive l'essentiel du volume de suc pancréatique provient de la sécrétion canalaire (A3).

Dans la membrane lummale des **cellules canalaires,** le HCO_3 est sécrété par un *échangeur d'anions* qui prélève en même temps du Cl" à partir de lumière **(Bl).** Pour éviter une diminution de la quantité de HCO_3^- sécrété du fait d'une moindre disponibilité de Cl", celui-ci recircule vers la lumière par un canal Cl dont la **sécrétine** provoque l'ouverture (via l'AMPc et **la** protéine kinase A = PKA) (B2). La **mucoviscidose** (***fibrose** cystique*) rend la fonction de ce canal (dénommé CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) inopérante, ce qui altère gravement la fonction pancréatique Le HCO_3^- provient de la réaction C(X + OH^- catalysée par l'anhydrase carbonique. Pour chaque ion HCO, sécrété, un ion H^+ quitte la cellule vers le sang grâce à un échangeur Na^+/H^+ (B3).

La sécrétion du suc pancréatique est **contrôlée** (C) par des fibres cholinergiques *(nerf vague),* ainsi que par deux hormones : la *cholécystokinine* (CCK; renforce l'influence vagale par l'intermédiaire des récepteurs CCK_A des fibres cholinergiques dans les acini) et la *sécrétine (Al,* **3, B, C** et p. 234). La sécrétion de CCK est inhibée dans une boucle de rétroaction par la présence de *trypsine* dans la lumière intestinale (D). La *sécrétine* augmente les sécrétions de HCO., et d'eau dans les conduits de sortie, alors que la *CCK* et I'*acétylcholine (ACh)* notamment, additionnent leurs effets pour augmenter la concentration cytosolique du Ca^{2+}. Les hormones influencent également l'expression gémque des enzymes pancréatiques

Les enzymes pancréatiques sont indispensables à la digestion. Leur pH optimal est de 7 à 8. Lorsque la sécrétion d'HCO_3^- est insuffisante (par ex. dans le cas de mucoviscidose), le chyme reste trop acide, ce qui entraîne une insuffisance digestive *(maldigestion).*

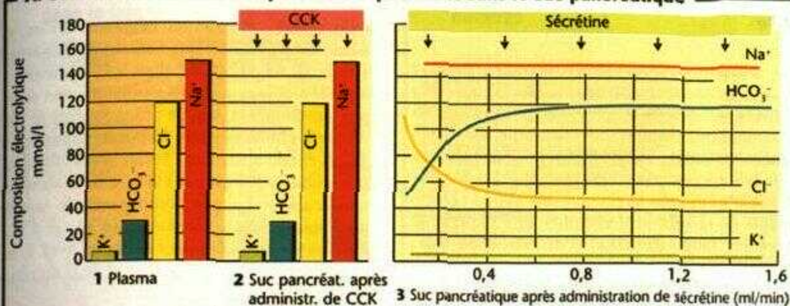
Les enzymes de la **protéolyse** sont des protéases qui sont sécrétées sous une forme inactive (pro-enzymes) : le *trypsinogène*, le *chymotrypsinogène,* la *pro-élastase* et les *pro-carboxypeptidoses A et B.* Leur activation se réalise ensuite dans l'intestin où une *entéropeptidase* transforme en premier lieu le trypsinogène en *trypsine* (D) qui, à son tour, active le chymotrypsinogène en *chymotrypsine,* ainsi que d'autres pro-enzymes pancréatiques comme l'élastase et les carboxypeptidases. Lorsque cette activation a déjà lieu à l'intérieur du pancréas, l'organe s'autodigère *(nécrose pancréatique aiguë).* La trypsine, la chymotrypsine et l'élastase rompent certaines liaisons peptidiques à l'intérieur de la molécule protéique : ce sont des *endoprotéases.* Parcontie les *carboxypeptidases A* et *B* sont des *exopeptidases :* elles détachent les acides aminés de l'extrémité carboxyterminale de la protéine.

Digestion des glucides. *Va-amylase,* sécrétée déjà sous forme active, scinde l'amidon et le glycogène en oligosaccharides, maltose, maltotriose, a-dextrine limite. Leur dégradation ultérieure est réalisée par les enzymes de l'épithélium de l'intestin grêle (p. 259).

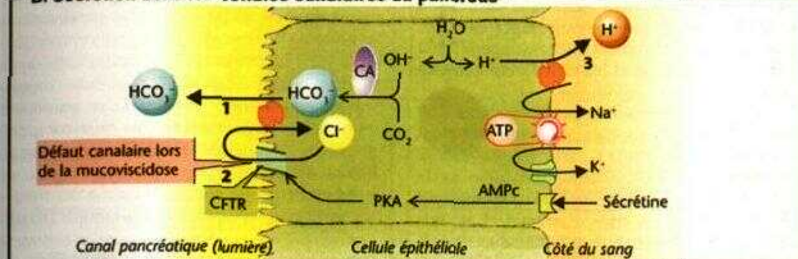
L'enzyme la plus importante pour la **digestion des lipides** est la *lipase pancréatique* (p. 252 et s.). Elle est également sécrétée sous forme d'enzyme active et scinde les triglycérides en 2-monoglycérides et en acides gras libres. Pour être active, elle nécessite la présence d'autres enzymes, les *colipases* qui sont formées (aussi sous l'action de la trypsine) à partir des pro-colipases du suc pancréatique En outre, les sels biliaires sont indispensables à la digestion normale des lipides (p. 248)

Parmi les autres hormones pancréatiques on peut noter : la (pro)phospholipase A_2, la (pro) élastase, les RNases, les DNases et une carboxylestérase non spécifique.

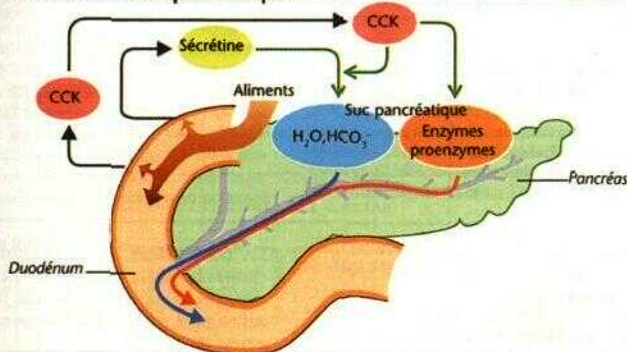
A. Concentration en électrolytes dans le plasma et dans le suc pancréatique



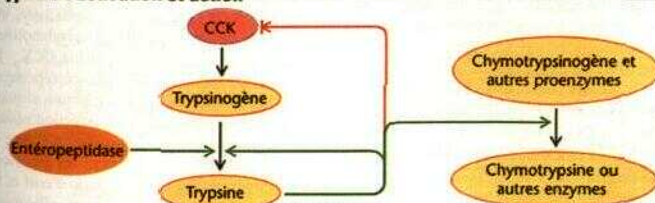
B. Sécrétion dans les cellules canalaires du pancréas



C. Régulation de la sécrétion pancréatique



D. Trypsine : activation et action



Bile

Les **constituants** de la bile sont, outre l'eau et les électrolytes, les sels des acides biliaires, la bilirubine, du cholestérol, de la lécithine (= phosphatidylcholine), la bilirubine, des hormones stéroïdes, des médicaments, etc. (A). **Les** *sels biliaires* interviennent dans la digestion des lipides, alors que la plupart des autres constituants de la bile sont éliminés de l'organisme avec les fèces *(fonction d'excrétion du foie;* p.250).

Formation de la bile. La bile (env. 0,7 1/j) est sécrétée directement des cellules hépatiques dans les *canalicules biliaires* (A). Les hépatocytes possèdent dans leur membrane sinusoïdale et canaliculaire de nombreux transporteurs qui, respectivement, absorbent les constituants de la bile à partir du sang et les transfèrent dans les canalicules.

Les sels **biliaires** (SB). Le *cholate et* le *ché-nodésoxycholate,* appelés *SB primaires,* sont synthétisés dans le foie à partir du *cholestérol.* Les *SB secondaires* qui en dérivent (par ex. le désoxycholate, le litocholate) sont formés par action bactérienne dans l'intestin. Les sels biliaires sont *conjugués* dans le foie avec la *taurine* ou la *glycine,* sécrétés dans la bile sous cette forme et servent à la formation de micelles dans la bile et dans l'intestin (A).

Transporteurs des SB. Les SB conjugués sont absorbés par les cellules hépatiques à partir du sang des sinusoïdes par cotransport actif secondaire avec le Na^+ (NTCP = Na^+-taurocholate cotransporting polypepride) et sont transportés dans les canalicules par voie active primaire contre un fort gradient de concentration grâce à un transporteur ATP-dépendant (hBSEP = human **bile** sait export pump = cBAT = canalicule bile acid transporter).

Les SB non conjugués sont immédiatement réabsorbés dans les conduits biliaires *(cycle choléhépatique),* alors que les SB conjugués ne sont réabsorbés qu'après leur utilisation dans la digestion des lipides (p. 252), à partir de l'iléum terminal (symport-Na^+), et retournent dans le foie : **cycle entérohépatique** (B). Le *stock* total *ou pool de sels biliaires* de l'organisme (2-4 g) recircule (selon la richesse de l'alimentation en lipides) environ 6 à 10 fois par 24 h, étant donné que 20 à 30 g de SB sont journellement nécessaires à l'absorption des lipides.

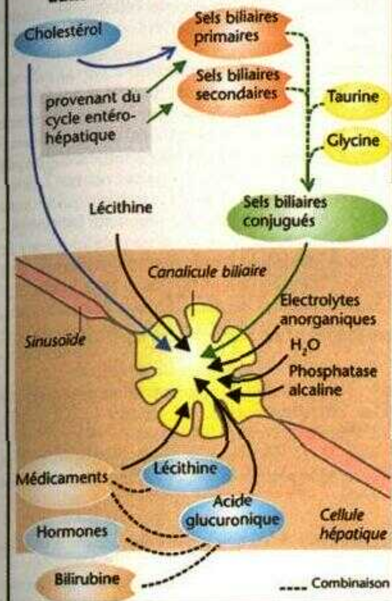
Le cycle entérohépatique provoque une forte augmentation du **taux de sels biliaires dans la veine porte** durant les phases digestives. Ceci a deux conséquences : (a) une *inhibition* de la *synthèse de SB* dans le foie (cholestérol-7a-hydroxylase; rétroaction négative; **B)** et, en même temps, (b) une augmentation de la *sécrétion de SB* (et de lipides) dans les canalicules, à laquelle s'adjoint par effet osmotique une sécrétion simultanée d'eau, ce qui augmente le flux biliaire : **cholérèse** sels **biliaires dépendante** (C). Il existe aussi une *cholérèse sels biliaires indépendante* (C) qui est à la base de la sécrétion canaliculaire d'autres composants de la bile aussi bien que de la sécrétion d'HCO_3^- et d'H_2O dans les *conduits biliaires* situés en aval. L'action cholérétique du nerf vague et de la sécrétine s'exerce à ce niveau.

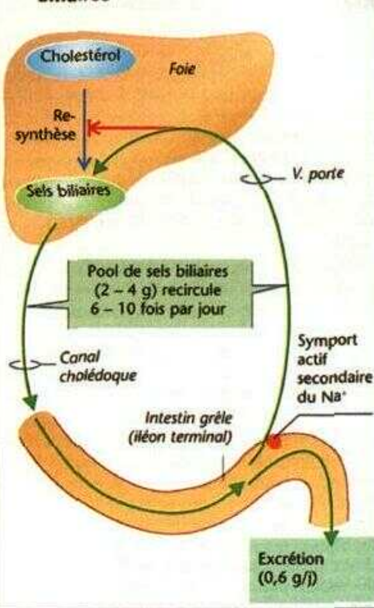
Vésicule biliaire. Lorsque le sphincter entre le canal cholédoque et le duodénum est fermé, la bile produite de façon continue parvient dans la vésicule biliaire où elle est *concentrée* jusqu'à 1/10 et *stockée* (D). L'épithélium de la vésicule biliaire réabsorbe surtout l'eau conjointement avec le Na^+ et le CL **(Dl),** ce qui aboutit à un concentré des *constituants biliaires spécifiques* (sels biliaires, bilirubine, cholestérol, phosphatidylcholine, etc.). Lorsque l'organisme a besoin de la bile pour la digestion des lipides (ou au passage d'une onde péristaltique interdigestive, p. 240) la vésicule biliaire se *contracte* (D2) et son contenu se mélange par portions au chyme duodénal.

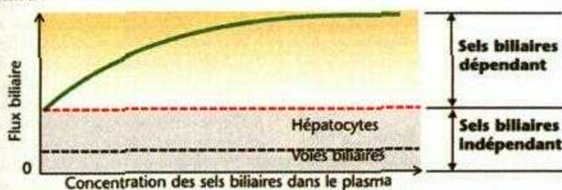
Le **cholestérol** est transporté dans la bile sous forme de *micelles* qu'il forme avec la *léciîhine* et les *sels biliaires.* Une modification dans les rapports du mélange de ces trois substances (E), au profit du cholestérol, peut provoquer une précipitation des *crisîaii\ de cholestérol,* ce qui constitue une des causes de la formation de **calculs biliaires.** Le point rouge et le point vert (en E) symbolisent deux exemples de mélanges dans la « solution » micellaire.

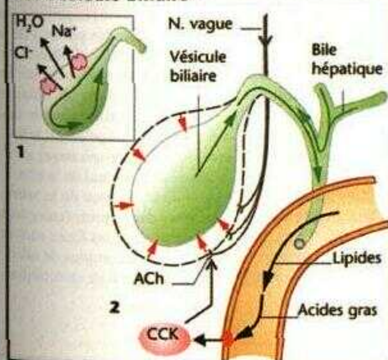
La contraction de la vésicule biliaire est déclenché par la CCK (p. 234) et par le plexus nerveux de la paroi vésiculaire lorsque celui-ci est stimulé par les fibres vagales préganglionnaires (D2).

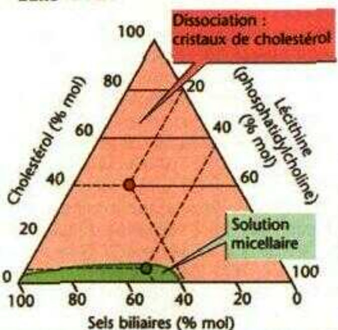
Aux concentrations physiologiques, la **CCK** n'agit pas directement sur la musculature vésiculaire, mais parce qu'elle augmente la sécrétion d'acétylcholine par l'intermédiaire de récepteurs neuronaux CCK_A. Le CGRP (p 234) et la substance P Cp. 86) sécrétés par des fibres sensorielles semblent avoir une action similaire, alors que le sympathique inhibe la contraction vésiculaire \ia les récepteurs α_2-adrénergiques de fibres choiinergiques Outre les acides gras et les fragments peptidiques du chyme (p. 234), le jaune d'œuf et le MgSO, sont des stimuli particulièrement efficaces pour la sécrétion de la CCK *(cholagogues).*


A. Constituants et sécrétion de la bile dans le foie
Cholestérol
Sels biliaires primaires
Sels biliaires secondaires
provenant du cycle entéro-hépatique
Taurine
Glycine
Sels biliaires conjugués
Lécithine
Canalicule biliaire
Sinusoïde
Electrolytes anorganiques
H_2O
Phosphatase alcaline
Médicaments
Lécithine
Acide glucuronique
Hormones
Bilirubine
Cellule hépatique
Combinaison


B. Cycle entérohépatique des sels biliaires
Cholestérol
Foie
Re-synthèse
Sels biliaires
V. porte
Pool de sels biliaires (2 – 4 g) recircule 6 – 10 fois par jour
Symport actif secondaire du Na^+
Canal cholédoque
Intestin grêle (iléon terminal)
Excrétion (0,6 g/j)


C. Flux biliaire
Flux biliaire
0
Sels biliaires dépendant
Hépatocytes
Voies biliaires
Sels biliaires indépendant
Concentration des sels biliaires dans le plasma


D. Vésicule biliaire
H_2O
Na^+
Cl^-
1
N. vague
Vésicule biliaire
Bile hépatique
Lipides
ACh
2
Acides gras
CCK


E. « Solution » micellaire de cholestérol dans la bile
Dissociation : cristaux de cholestérol
100
80
60
40
20
0
Cholestérol (% mol)
Lécithine (phosphatidylcholine) (% mol)
20
40
60
100
Solution micellaire
100
80
60
40
20
0
Sels biliaires (% mol)
(d'après Small et al.)

Fonction d'excrétion du foie, bilirubine

Le foie assure la detoxication et l'excrétion de nombreuses substances principalement lipophiles issues du métabolisme (par ex bilirubine ou hormones steroides) ou bien absorbées à partir de 1 intestin (par ex un antibiotique le chloramphenicol) Ceci nécessite une **biotransformation** dans un *premier temps* des groupements reactifs OH NH_2 ou COOH sont rattaches aux substances hydrophobes par voie enzymatique (notamment monooxygenases), ce qui permet, dans une *seconde étape* la conjugaison de ces substances avec de l'*acide glucuromque,* de *l'acétate,* du *glulathion* de la *glycine* ou du *wlfate* Ces produits de conjugaison, solubles dans 1 eau sont dégrades ultérieurement dans les reins et élimines dans 1 urine (par ex sous forme d'acides mercaptunques pour les substances conjuguées au glutdthion) ou bien sont *secrètes dans la bile* par les hepatocytes, pour être élimines par la suite dans les fèces

Les hepatocytes possèdent dans leur membrane canahculaire divers **transporteurs** le plus souvent *ATP dépendants* comme le MDR1 (multidrug résistance protem 1) pour des metabolites relativement hydro phobes surtout cationiques le MDR3 pour la phosphatidylcholine et le cMOAT (= canalicular multispecific orgamc anion transporter = MRP2 = multidrug résistance protem 2) pour des substances conjuguées au glu tathion au glucuronide et au sulfate ainsi qu a de nombreux autres anions organiques

Sources de bilirubine et conjugaison. La bilirubine provient a 85 % environ de l'hémoglobine des *erythrocytes,* le reste est issu d autres protéines de l'heme comme, par exemple les cytochromes (A, **B)** Lors de la dégradation de l'hémoglobine (principalement par les macrophages) les constituants de la globme et le fer (p 90) sont scindes et, a partir du noyau porphinque se forment par étapes successives la ***biliverdine*** puis la *bilirubine* de couleur jaune (35 mg pour 1 g d hémoglobine) La bilirubine libre *(«bilirubine indirecte»),* difficilement soluble, est toxique du fait de sa liposolubilité Elle est donc *liée a l albumine dans le sang* (2 mol de bilirubine/1 mol d'albumine) mais elle est absorbée dans la cellule hépatique sans 1 albumine (A) La, l'utilisation du glucose, de l'ATP et de l'UTP permet la formation de 1 UDP-glucuronide catalysée par la *glucuronyltransferase* ainsi que sa (double) conjugaison avec la bilirubine (v ci dessus) La **bilirubine-diglucuronide** hydrosoluble ainsi obtenue est sécrétée dans les canalicules biliaires par trans port actif primaire (cMOAT = hBSEP, v ci dessus et p 248)

L'excrétion de la bilirubine *par la bile* est de 200 a 250 mg par jour dont 85 % sont elimi nés avec les fèces Dans l'intestin la bilirubine est dégradée (par les bactéries) en *stercobilinogène* (incolore) (B) qui est partiellement oxyde en *stercobiline* (fèces de couleur marron) Envi ron 15% de la bilirubine diglucuronide sont déconjugués et retournent sous cette forme lipo phile (en partie en tant que stercobilmogene) de l'intestin au foie (cycle enterohepatique) Une petite fraction (env 1 %) passe dans la circulation générale et est excrétée sous forme *d'umbilinogene (*= stercobilinogene v ci-dessous) par le rein (B) Lors d une lésion des cellules hépatiques cette excrétion rénale augmente

Normalement la **concentration plasmatique en bilirubine** est de 17 umol/l (=10 mg/1) Lorsqu elle dépasse 30 umol/l (= 18 mg/1) envi ron la conjonctive de l'œil (sclérotique) et ensuite la peau deviennent Jaunes il s'agit d'un *ictère*

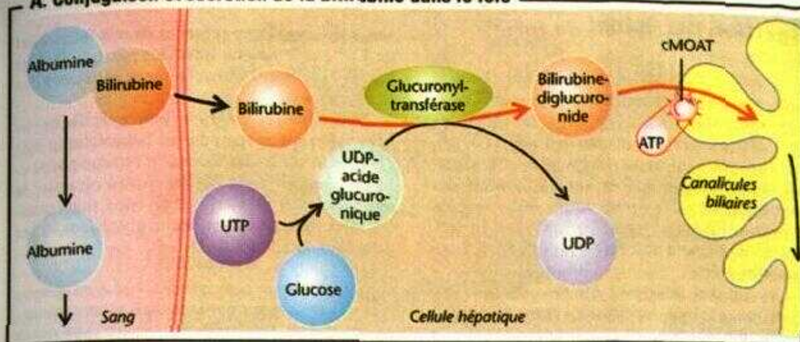
Les causes de l'ictère peuvent être réparties en trois groupes

1 Ictère préhépatique une augmentation de 1 hemo lyse par ex peut provoquer un accroissement tel de 11 sécrétion et de la concentration plasmatique de ld bili rubme qu il dépasse les capacités d excrétion du foiL Chez ces patients la concentration en *bilirubine non conjuguee* (*indirecte*) en particulier est élevée

2 L ictère intrahepatique est provoque (a) par une lésion des cellules hépatiques provoquée par exemple par des poisons (amanite} ou par inflammations *{bip i tite)* avec perturbation du transport et de la conjug ns(n de la bilirubine (b) par une absence totale (syndiome de Cngler Najjar) ou une immaturité du systeme de glucuroconjugaison et par 1 hémolyse dans 1 ictère du nouveau ne (c) par inhibition de la glucuronyï transie rase par les steroides par ex (d) par un trouble conge mtal (Dubin Johnson) ou par une inhibition (par des médicaments ou des hormones steroides par ex) de 11 sécrétion de bilirubine dans les canalicules biliaires

3 L ictère posthepatique est du a un obstacle sur ILS voies excrétrices de la bile comme les calculs biliaires ou une tumeur Cette forme est caractérisée par une augmentation de la concentration sanguine en *bilirubine conjuguee* (< *directe*) et *en phosphatases ail: i imes* qui sont aussi un constituant normal de la bile Dans les cas 2a 2d et 3 la concentration de la biliru bine conjuguée augmente aussi dans 1 urine (coloration foncée) Dans le cas 3 en particulier les fèces sont en outre décolorées car 1 intestin ne reçoit plus de bihru bine, ce qui empêche toute **formation** de stercobiline

A. Conjugaison et sécrétion de la bilirubine dans le foie



B. Métabolisme et excrétion de la bilirubine

Digestion des lipides

La quantité de **lipides consommés** (beurre, huile, margarine, lait, viande, charcuterie, œuf, noix, etc.) varie beaucoup selon les individus (10 à 250 g/j) et est en moyenne de 60 à 100 g/j. Les graisses neutres ou *triglycérides,* représentent la majeure partie (90%) ; s'y ajoutent des *phospholipides,* des *esters du cholestérol* et les *vitamines liposolublei* A, D, E, K. Les lipides sont généralement absorbés à plus de 95 % dans l'intestin grêle.

Les lipides sont *peu hydrosolubles.* Leur digestion et leur absorption dans le milieu aqueux du tube digestif et leur transport dans le plasma (p. 254) font de ce fait appel à des mécanismes particuliers (A). Les triglycérides peuvent certes être absorbés en faibles quantités sans être scindés, mais la *dégradation emymatique* des graisses alimentaires est une condition préalable à une absorption normale. Pour permettre une action enzymatique optimale, il faut qu'il y ait une **émulsification** mécanique préalable des lipides (surtout par la motricité de l'estomac «distal», p. 240), car les gouttelettes graisseuses relativement petites dans une émulsion (1-2 µm ; **Bl)** offrent aux lipases une surface d'action importante (par rapport à la masse lipidique). Les **enzymes** suivantes interviennent dans la digestion des lipides :

Les lipases proviennent des *glandes sublinguales, d\ifundus de l'estomac* (cellules principales et cellules mucipares) et du *suc pancréatique* (A et p. 246). Environ 10 à 30% des lipides sont déjà scindés dans l'estomac (pH acide optimal pour l'activité des lipases sublinguales et stomacales), 70 à 90% dans le duodénum et le jéjunum supérieur (pH 7-8, optimal pour les lipases pancréatiques). Les lipases agissent au niveau de l'interface huile/eau (B). Pour exercer son activité lipolytique (max. 140 g lipides/min), la *lipase pancréatique* requiert la présence de Ca^{2+} et d'une *colipase* qui résulte de l'action de la trypsine sur une *pro-colipase* provenant du suc pancréatique. La lipase pancréatique scinde les *triglycérides* (1" et 3[1] liaison ester; p. 227, B) en *acides gras libres* (AGL) et en *2-monoglycérides,* grâce à un apport d'eau.

Autour de l'enzyme se forme alors une *phase iwtrope visqueuse* contenant simultanément des zones aqueuses et des zones hydrophobes (B2) En cas d'excès de $Ça^{2*}$ ou de concentrations trop faibles en monoglycérides, une partie des acides gras se transforme en savons **de Ca^{2+}** qui échappent à l'absorption et sont excrétés.

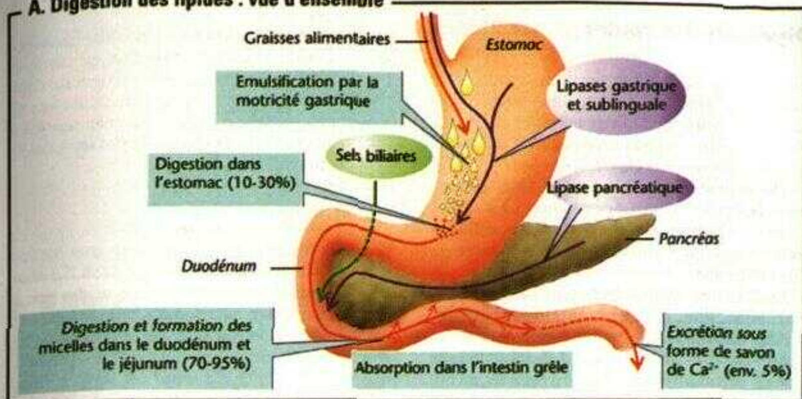
La **phospholipase A_2** (activée par la trypsine à partir de la pro-phospholipase A_2 du suc pancréatique) scinde, en présence de sels biliaires et de Ca^{2+}, la 2[e] liaison ester des *phospholipides* (surtout la *phosphatidylcholine = lécithine)* des micelles.

Une **carboxylestérase non spécifique** *(=* lipase non spécifique) du suc pancréatique agit également sur les micelles et n'attaque pas seulement les *esters de cholestérol* (d'où aussi le nom cholestérol-ester[hydrol]-ase), mais aussi les trois liaisons esters des triglycérides et les esters des vitamines A, D et E.

Il est intéressant de noter que cette lipase est présente aussi dans le *lait maternel* (et pas dans le lait de vache), ce qui apporte simultanément au nourrisson que la mère allaite, la graisse du lait et son enzyme de digestion L'enzyme est instable à la chaleur; la pasteurisation diminue donc considérablement la digestion des lipides du lait chez les nouveau-nés

Sous l'action conjuguée des *sels hiliane* (p. 248), des **micelles** se forment spontanément dans l'intestin grêle à partir des monoglycérides, des AGL à chaîne longue et d'autres lipides (B3). Par contre, les AGL à chaîne courte sont relativement polaires et ne requièrent pas de sels biliaires, ni de micelles pour être absorbes Grâce à leur petite taille, de 20 à 50 nm seulement (et un rapport surface/volume environ 50 fois plus grand que celui des gouttelettes graisseuses mentionnées plus haut), les micelles peimettent un contact étroit entre les produits de dégradation des graisses lipophiles et la parui intestinale et sont donc une condition indispensable à une absorption normale des lipides. Les régions polaires des molécules participant à la formation des micelles (principalement les sels biliaires conjugués, les monoglycérides et les phospholipides) sont ici tournées vers le milieu aqueux et les régions apolaires le sont vers l'intérieur de la micelle. Les lipides apolaires dans leur ensemble (par ex. les esters du cholestérol. les vitamines liposolubles, mais aussi les substances toxiques lipophiles) sont logées à l'intérieur de la micelle. Durant ces processus, ces lipides sont toujours enrobés dans un milieu lipophile (appelé *film d'hydrocarbones) et* atteignent ainsi finalement la bordure en brosse (également lipophile) de la membrane des cellules absorbantes de l'épithélium intestinal. A ce niveau, les lipides sont absorbés passivement (les AGL en partie par un transporteur) dans les cellules muqueuses. L'absorption des lipides se termine normalement à la fin du jéjunum, tandis que les *sels biliaire':* libérés des micelles ne sont absorbés que dans l'iléon distal et sont ensuite réutilisés *(cycle entorohépalique ;* p. 249 B).

A. Digestion des lipides : vue d'ensemble



B. Digestion des lipides : digestion et formation des micelles

Emulsification

Estomac

1 – 2 µm

1 Phase huileuse

Triglycérides et autres lipides émulsifiés

Chyme

TG

Lipase

MG + AGL

H_2O

SB

2 Phase visqueuse isotrope

20 – 50 nm

Micelles

Cellule muqueuse

3 Phase micellaire

Triglycérides (TG)

Monoglycérides (MG)

Acides gras libres (AGL)

Lipides apolaires

Sels biliaires (SB)

(d'après Patton)

Répartition et stockage des lipides

Les lipides sont transportés dans le sang sous forme de complexes moléculaires sphériques (microémulsions), les **lipoprotéines** (LP) (A). Leur enveloppe externe est constituée de lipides amphiphiles *(phospholipides, cholestérol)* ainsi que *d'apolipoprotéines,* leur noyau interne renfermant des lipides hydrophobes, les *triglycérides* (TG), les *esters du cholestérol* **(Cho-**esters). Les LP se différencient par la taille, la densité (« density » pour la nomenclature), la composition en lipides (A), le mode de formation ainsi que par leurs **apolipoprotéines** (Apo). Ces dernières servent d'éléments structuraux aux LP (par ex. Apo AU et -B48), de ligands (par ex. Apo B 100 et -E) pour les récepteurs des LP dans la membrane des cellules cibles (récepteurs B ou E), ainsi que d'activateurs d'enzymes (par ex. Apo AI et -Cil).

Les **chylomicrons** transportent les lipides, surtout les *triglycérides,* de l'intestin vers la circulation périphérique (via la lymphe intestinale) (D), où leur *Apo Cil* active les *lipoprotéine-lipases (LPL)* endothéliales qui scindent des *acides libre', (AGL)* à partir des TG. Ces AGL seront captés principalement par les muscles et les cellules adipeuses (D). Dans le foie, les **restes des chylomicrons** (-remnants) se lient à des récepteurs par l'intermédiaire de *Y Apo E,* subissent une endocytose et libèrent leurs TG restants, leur cholestérol et leurs Cho-esters **(B, D).**

Le *foie exporte* le cholestérol et les TG ainsi importés ou nouvellement synthétisés vers la périphérie dans les **VLDL** (very low density LP) dont l'Apo Cil active les LPL pour libérer les AGL (D). Ensuite, l'Apo Cil étant épuisé, l'Apo E est exposé. Il subsiste des résidus de VLDL ou **IDL** (intermediate density LP) qui, pour moitié, retournent au foie (liaison avec l'Apo E aux récepteurs LDL, v. ci-dessous) où ils sont rechargés puis quittent à nouveau le foie en tant que VLDL (B).

L'autre moitié des IDL est transformée en **LDL** (low density LP) au contact des lipases hépatiques (d'où perte de l'Apo E et exposition de l'Apo B100). Les 2/3 de ces LDL se déchargent de leur cholestérol et de leurs Cho-esters dans le foie, et 1/3 les livrent aux tissus extrahépatiques (B), avec dans les deux cas, la liaison nécessaire de l'Apo B100 aux *récepteurs LDL* (v. ci-dessous).

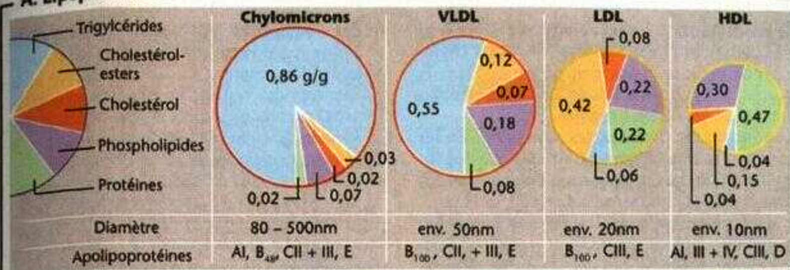
Les **HDL** (high density LP; B) échangent certaines apolipoprotéines avec les chylomicrons et les VLDL et se chargent des surplus de cholestérol dans les cellules extrahépatiques et dans le sang. À l'aide de leur Apo A1, elles activent l'enzyme plasmatique *LCAT (lécithine-cholestérol-acyl transférase* qui contribue en partie à l'estérification du cholestérol) et livrent du cholestérol et des Cho-esters, notamment au foie et aux *glandes productrices d'hormones stéroïdes* (ovaire, testicules, corticosurrénale) qui possèdent des *récepteurs HDL.*

Triglycérides

Les TG contenus dans les aliments sont hydrolyses dans le tube digestif en *AGL* et en *2-monoglycérides (MG)* (C et p. 252). Les acides gras à chaîne courte sont relativement hydrosolubles et peuvent donc parvenir sous forme libre jusqu'au foie par la veine porte, alors que les produits hydrophobes de la digestion des lipides, dont les acides gras à chaîne longue et les monoglycérides, sont à nouveau *synthétisés en TG* dans le réticulum endoplasmique lisse de la **muqueuse intestinale** (C). Pour ce faire, des protéines de liaison transfèrent les AGL de la membrane cellulaire au lieu de synthèse. Comme les TG ne sont pas hydrosolubles, ils sont ensuite intégrés dans des *chylomicrons* (v. ci-dessus). Ceux-ci sont libérés par exocytose dans l'espace extracellulaire ; de là, ils passent dans la *lymphe intestinale* (contournement du foie!) et. Finalement dans le plasma sanguin systémique (C, **D).** En raison de sa teneur en chylomicrons, le plasma devient trouble pendant 20 à 30 minutes après un repas riche en graisses. Le **foie** synthétise lui aussi des TG ; pour cela, il prélève les AGL nécessaires dans le plasma, ou les élabore à partir du glucose. Les TG hépatiques sont intégrés dans les *VLDL* (v. ci-dessus) et délivres tels quels dans le plasma (D). Cette exportation dans les VLDL est cependant limitée, ce qui, lors d'une surabondance d'AGL ou de glucose (D), peut conduire à un dépôt de TG dans le foie *(cirrhose graisseuse).*

Les **acides gras libres** (AGL) constituent des substrats riches en énergie pour le *métabolisme énergétique* (p. 228). Les AGL sont transportés dans le sang, principalement sous forme de TG (dans les lipoprotéines) et sont scindés à partir des TG des chylomicrons tout comme ceux des VLDL, par les *lipoprotéine-lipases* (LPL) de l'endothélium capillaire de nombreux organes (notamment tissu adipeux et muscles) (D). L'Apo Cil de surface de ces deux lipoprotéines joue ici le rôle d'activateur des LPL. L'*insuline* qui est sécrétée après un repas, active les LPL (D), ce qui stimule la brusque dégradation des TG alimentaires réabsorbés, L'*héparine* (provenant par ex. de l'endothélium ou des granulocytes basophiles) intervient également dans

A. Lipoprotéines



B. Origine et destination du cholestérol

Cellules hépatiques
Récepteur HDL
Cellules extra-hépatiques
Récepteur HDL
LDL
LCAT
Contact hépatique
HDL
IDL
Résidus chylom.
LPL
LPL
VLDL
Chylomicrons
Sang
Resyntèse
Endocytose
Lipases lysosomales
LDL
LDL
Cholestérol
Récepteur LDL
Cho-esters
(Réserve)
ACAT
Membranes
Synthèse de stéroïdes
Resyntèse
Foie
Cholestérol
env. 0,5 g/j
Sels biliaires
Intestin
Cho-esters
Aliments : env. 0,5 g/j
Cholestérol
Cho-esters
Bile
Estérase pancréat. non spécifique
Cycle entérohépatique : env. 24 g/j
Muqueuse
Mue cellulaire
env. 1 g/j
ACAT
Lymphe intestinale
Re-syntèse
Fèces : chacun env. 0,5 g/j
Sang portal

l'activité des LPL ce qui contribue a « clarifier» le plasma dont 1 aspect laiteux est dû aux chylomicrons («*facteur de clarification*») Dans le plasma les AGL sont lies a 1 albumine et atteignent ainsi les **cibles** suivantes (D)

- le *myocarde* les *muscles squeleîîiques* les *reins et d* autres organes ou ils sont oxydes (p-oxydation) en tant que source d énergie dans les mitochondnes et transformes en CO, et H,0
- les *adipocytes* (D) ou les TG sont a nouveau synthétises a partir des AGL et stockes En cas de besoins énergétiques accrus ou de diminution de 1 apport alimentaire les AGL sont à nouveau hydrolyses dans 1 adipocyte a partir des TG (*lipolyse*) et transportes par voie sanguine la ou ils sont nécessaires (D) L *adrénaline* le *glmagon et* le *cortisol* stimulent la lipolyse 1 *insuline* 1 inhibe (p 282 et s),
- le/oie ou les AGL peuvent être **oxydés ou à** nouveau synthétises en TG

Cholestérol

De même que les TG les **esters du cholestérol** (Cho-esters) font partie des *lipides apolaires* Leur transport (B) dans le milieu aqueux de l'organisme n est possible que par incorporation dans les LP (ou par liaison a une protéine) et leur utilisation dans le métabolisme ne peut se faire qu après transformation en molécules polaires de cholestérol De la même manière que les TG le sont pour les AGL les Cho esters constituent la forme de reserve et parfois la forme de transport du cholestérol Les Cho-esters se trouvent dans le « noyau » de toutes les LP avec le taux le plus élevé (42%) dans les LDL (A)

Le cholestérol n est pas seulement un constituant essentiel des *membranes cellulaires* (p 14) mais aussi le précurseur de substances aussi importantes que les *sels biliaires* (B et p 248) et les *hormones stéroïdes* (p 294 et ss) Les *pertes quotidiennes* de cholestérol dans les fèces (sous forme de *coprosterol)* et par *là* peau exfoliée sont de 1 ordre de 0 6 g alors qu elles sont de 0 5 g dans les sels biliaires Ces pertes (moins le cholestérol des aliments) doivent être compensées par une resynthese permanente (intestin foie) (B) Le cholestérol est absorbé avec les *aliments* en partie sous forme libre et en partie sous forme estenfiee (B en bas à droite) Avant d être reabsorbes les Cho esters sont transformes en cholestérol par la *carboxyesterase* pancréatique *non spécifique* et absorbes sous cette forme dans 1 intestin grêle supérieur (B en bas) La *cellule muqueuse* contient une enzyme qui estenfie a nouveau une partie du cholestérol (ACAT [Acyl CoA cholestérol-acyltransférase]), si bien que les *chylemicrons* renferment aussi bien du cholesten que des Cho esters (A) Le cholestérol et le Cho esters des *résidus de chyîomicrons* (v c dessus) parviennent dans le *foie* ou les *lipa\(acides* des lysosomes hydrolysent a nouveau le Cho esters en cholestérol Ce cholestérol peu conjointement avec celui d autres source (LDL HDL) suivre les voies ci après (B) excrétion dans la bile (p 248) 2 transforma tion en *sels biliaires* (p 249 B) 3 incorpor tion dans les VLDL a partir desquels se former des IDL et finalement des **LDL,** sous 1 actio des LPL **(B** a gauche) Ces dernières livrent 1 cholestérol et les Cho esters aux cellules ayai des **récepteurs LDL** (foie et cellules extrahepc tiques B en haut) La densité des récepteurs la surface cellulaire est réglée en fonction de besoins en cholestérol Les LDL sont absorbée dans les cellules par endocytose et les enzyme lysosomiales scindent les Cho esters en choie' terol **(B** en haut a droite) Ce dernier est donc la disposition de la cellule pour une integratio dans la membrane ou pour la synthèse steroi dienne Lorsque le cholestérol est en excès il s produit (a) une inhibition de la synthèse du cho lesterol (3 HMG CoA reductase) et (b) un activation de 1 ACAT (v ci-dessus) qui estenfi le cholestérol et le stocke

Une **augmentation des lipides du sang** (hyperlipopro teinemie) peut concerner le cholestérol (> 2(K 220 mg/dl de sérum un adulte sur cinq en Allemagne les triglycérides ou les deux a la fois Dans i *hyper cil lesteroîemîc familiale* qui est la forme la plus grave taux de cholestérol pldsmdtique est fortement augment des la naissance ce qui provoque déjà des infarcti chez les adolescents Les causes sont des déficience génétiques des récepteurs de haute affinité des LDL 1 cholestérol senque augmente d une part du fait de 1 diminution de 1 absorption par les cellules des LD riches en cholestérol et d autre part suite a une secu tion accrue de cholestérol par les cellules extrahép tiques parce que du fait de la diminution d 1 absorption des LDL 1 inhibition par la 3 HMG CoA reductase est supprimée La conséquence est une lia son plus importante des LDL aux récepteurs (de faib! affinité) appelés récepteurs Scavenger qui sont la caus du dépôt de cholestérol dans les macrophages la pc et les paroi vasculaires L hypercholesterolemie es donc un facteur de nsque d artériosclérose **et** de mala dies coronaires

C. Absorption des lipides

Lipides
Lipases
Micelles
Bile
Foie
Lipides apolaires
AGL à chaîne courte
Sels biliaires
Lumière intestinale
Glucose
MG
TG
Synthèse de TG
Cholestérol
Cho-esters
Phospholipides
Vitamines liposolubles
Apolipoprotéine
Chylomicrons
Cellule muqueuse du jéjunum
Cellule muqueuse de l'iléon
Cycle entérohépatique
Lymphe
vers le sang systémique
Sang portal
(v. légende planche 10.14 B)

D. Origine et destination des triglycérides et des acides gras libres

Intestin
Lymphe
Aliments
Triglycérides (TG)
Glucose
Acides gras libres (AGL) et monoglycérides dans les micelles
max. 15 g/h
Métabolisme énergétique
AGL
Foie
Lipase pancréatique
Pancréas
Lymphe intestinale
TG
dans VLDL
TG
TG
dans les chylomicrons
Stockage des lipides (apports excédentaires)
max. 4 g/h
Insuline
Résidus de chylomicrons et IDL
LPL
Sang
AGL
Déstockage 2 – 9 g/h
TG
Métabolisme énergétique dans le muscle, le cœur, etc.
Adrénaline
Glucagon
Cortisol
Stockage dans les adipocytes

Digestion et absorption des glucides et des protéines

Les **glucides** couvrent env les 2/3 des besoins énergétiques (p 226) L *amidon* (polysaccha-nde) représente une bonne moitié des glucides (incluant 1 amylose et 1 amylopectine) ingères avec les aliments suivi par le sucre de canne (= saccharose = sucrose) et le sucre du lait (lac-tose) La digestion des glucides commence déjà dans la *bouche* (Al et p 236) la salive contient de la *ptyahne* une *a amylase* qui a pH neutre, est capable de scinder 1 amidon en ohgosaccharides *(maîtose maîtotnose a dexînne limite)* Ce processus de digestion se poursuit dans 1 estomac proximal mais il est stoppe dans 1 estomac distal par 1 acidité du suc gastrique Une a amylase parvient a nouveau dans le chyme alimentaire au niveau du duodénum avec le suc pancréatique (p 246) Le pH optimal 8 lui permet d achever la digestion des polysacchandes jusqu aux oligosacchandes cites plus haut L **absorption** proprement dite des glucides ne peut se produire que lorsqu ils sont transformes en monosacchandes L hydrolyse du maltose, du maîtotnose et de 1 a dextnne limite doit donc se poursuivre A cet effet la bordure en brosse de la membrane luminale des enterocytes renferme des *maltases* et des *isomaiîases* Le **glucose** qui est le produit terminal est absorbe (comme dans le tube rénal p 158) dans la cellule muqueuse *(cotransport actif secondaire avec du Na* A2 et p 29 Bl) et immédiatement après transporte passivement dans le sang portai par le transporteur du glucose GLUT2 (< diffusion facilitée » p 22) L hydrolyse du **lactose** du **saccharose** et du trehalose est assuree par d autres enzymes de la bordure en brosse la *lactose* la *saccharose (*= sucrase) et la trehalase Le *galactose* ainsi forme (a partir du lactose) est absorbe par le même mécanisme de transport que le glucose alors que le *fructose* (issu du saccharose) ne peut traverser la membrane luminale des enterocytes que par transport passif (GLUT5)(A2)

Si la **lactase** fait **défaut** le lactose ne peut pas être hydrolyse et ne peut donc pas être reabsorbe 11 en résulte des diarrhées car pour des rdisons osmotiques le lactose retient 1 eau dans la lumière intestinale et les bactéries intestinales le transforment en substances toxiques

La **digestion des protéines** commence dans 1 *estomac* **(Bl)** L *HCl* dénature les protéines et active les pepsinogenes pour les transformer en 8 **pepsines** différentes Celles ci sont des *endo peptidases* qui a pH 2 5 scindent les protéines au niveau de la tyrosine ou de la phénylalanine de la chaîne peptidique Les pepsines sont 1 nouveau mactivees dans l intestin grêle (pH 7 8) En échange les précurseurs d autres pro teases provenant du pancréas parviennent jusqu au duodénum ou ils sont actives (p 246) Les trois endopeptidases *trypsine chymotrypsine* et *elastase* fragmentent la molécule proteique en peptides plus courts En outre les *carboxy peptidases A* et *B* (formées dans le pancréas) ainsi que les *dipeptidases* et les *amino peptidases* de la bordure a brosse de la muqueuse attaquent les protéines par la partie terminale de la chaîne pour les scinder finalement en tn ou dipeptides et (principalement) en acides aminés individuels Ces trois produits de dégradation sont absorbes dans le duodénum et dans le Jéjunum

Les divers **acides aminés** sont (comme dans le rein p 158) absorbes par plusieurs systèmes spécifiques de transport (B2) Les L amino acides «neutres» et < acides» parviennent depuis la lumière intestinale Jusque dans la tel Iule muqueuse par symport actif secondaire couple au Na^+ puis de la sont transportes passivement vers le sang portai par diffusion facilitee Les acides aminés cationiques basiques (argmine lysine ornithine) ont leur propre systerne de transport (Na indépendants[9]) de même que les acides aminés « acides > (acide glutamique et acide aspartique) qui sont de| ι dégrades dans la cellule muqueuse Les acides aminés < neutres empruntent plusieurs systernes de transport

II existe une série de **troubles** congénitaux de **l'absorption** de *groupes spécifiques d acides aminés* qui sont souvent combines a des troubles similaires au niveau du tubule rénal *(amino acidunes rénales* lors d une cystinune par ex)

Les **di- et tnpeptides** peuvent être absorbes sans transformation par un système de co transport (Pep Tl) qui active un *gradient H* oriente vers la cellule (B2) et qui est de nouveau mis en route par une sécrétion d H^+ (symport actii «tertiaire p 29 B5) Les acides aminés sont généralement beaucoup plus rapidement absorbes sous la forme de di et tnpeptides que sous forme libre et sont ensuite hydrolyses en acides aminés libres dans la cellule

A. Digestion des glucides et absorption des monosaccharides

1

Ptyaline (α-amylase)

Glucides

Amylase pancréatique

Pancréas

Maltase, etc.

Amidon

Pancréas

α-amylases

Glandes salivaires

Glucose

Maltose, etc.

Lactose

Microvillosités

2

Maltase

Isomaltase

Transport par uniport

Symport Na^+

Glucose

Galactose

Lactase

Saccharose

Saccharase

Fructose

Lumière intestinale · *Cellule muqueuse* · *Sang portal*

B. Digestion des protéines et absorption des acides aminés et des oligopeptides

1

Blanc d'œuf

HCl

Pepsine

Pancréas

HCO_3^-

Carboxypeptidases, trypsine, chymotrypsine, élastase

Amino et dipeptidases

Protéines

HCl

Pepsinogène

2

Pepsine

HCO_3^-

Carboxypeptidases

Polypeptides

Trypsine, chymotrypsine, élastase

Tri- et dipeptides

Cellule muqueuse

Sang portal

Hydrolyse

AA

Acides aminés (AA)

Amino et dipeptidases

? AA cationiques ?

AA neutres

Proline, etc.

AA β et γ

Métabolisme des AA anioniques

symport H^+

symport Na^+

Absorption des vitamines

Les **cobalamines** (vitamines B_{12}) sont synthétisées par des microorganismes et constituent des éléments indispensables de 1 alimentation des animaux supérieurs Les principales sources de cobalamines sont d origine animale ce sont le toie les reins la viande les poissons les œufs et le lait Etant donne que les cobalamines (CN-, OH methyl- adenosyl cobalamme) sont des moléculesrelativementgrossesetdifficilement liposolubles 1 absorption intestinale nécessite la mise enjeu de son propre *mecanısme de transport* (A) Au cours du passage dans 1 intestin et dans le plasma les cobalamines sont liées à divers types de **protéines de transport** 1 le *faileur intrinsèque* (FI) (forme par les cellules bordantes) dans la lumière intestinale 2 la *transcobalamine I I CÎCII)* dans le plasma 3 la *protéine R* dans le plasma **(TCI)** les granulocytes **(TCIII)** la salive la bile le lait etc Les cobalamines sont détachées des protéines **alimentaires** par 1 *acide gastrıque* et essentiellement liées a la protéine R de la salive et aussi (à un pH élevé) au FI (Al) Dans le duodénum la protéine R est digérée par la m/Mme la cobalamme est libérée puis reprise par le FI (résistant a la trypsme) La muqueuse de 1 *iléon terminal* renferme des *récepteurs* très spécifiques pour le complexe cobalamine FI elle fixe le complexe et 1 absorbe dans ses cellules par endocytose Cette opération nécessite la présence d ions $Ça^{2}$ et un pH > 5 6 (A2) La densité des récepteurs et donc 1 absorption augmentent pendant la grossesse Dans le **plasma** la cobalamine est liée aux TCI II et III (A3) La TCII sert essentiellement au transport vers les *cellules qui se renouvellent* rapidement dans 1 organisme (récepteurs TCII endocytose) La TCIII (provenant des granulocytes) apporte la cobalamme en excès et les dérives de la cobalamme indésirables jusqu au **foie** (récepteurs TCIII) ou ils sont *stockes* ou *excrètes* avec la bile La TCI (demi vie env 10 J) sert de reserve a court terme pour les cobalamines du plasma

Une alimentation exclusivement végétale ou des troubles de 1 absorption des cobalamines provoquent de graves **symptômes de carence** comme 1 anémie pemicieuse des lésions de la moelle epimere (myelose funiculaire) etc Ces troubles n apparaissent qu au bout de plusieurs années car la quantité stockée dans 1 organisme représente environ 1000 fois la quantité Journalière nécessaire c est a dire 1 μg (p 90)

Sous sa forme metaboliquement active *(acide tetrahycirofolique)* 1 **acide folique ou acide pteroyi-glutamique** (**Pte-Glu$_1$**) est indispensable, à la synthèse **de** l'ADN *(besoins quotidiens* 0 1 a 0 2 mg) Les aliments contiennent de 1 acide folique sous des formes ayant a la place d un acide pteroyi-glutamique (Pte Glu) Jusqu a 7 résidus de glutamyle (chaînes γ-peptidiques) *(Pte Glu$_7$)* Étant donne que seul le Pte Glu peut être absorbe dans la lumière intestinale *(jéjunum* proximal) (B) il faut que la chaîne polyglutamyle soit raccourcie par des enzymes spécifiques *(pteroyl polyglutamate hydrolases}* avant 1 absorption Elles sont probablement localisées au niveau de la membrane lummale de la muqueuse intestinale L *absorption* du Pte-Glu est assurée par un *mécanisme de transport aitif* spécifique Par la suite dans la *cellule muqueuse* le Pte Glu forme de I *acide 5 methyl tetrahydrofolate* (5-Me H Pte Glu$_1$) et d autres metabolites (B) Lorsque ceux ci sont déjà présents dans les aliments ils sont aussi absorbes dans la lumière intestin île selon le mécanisme de transport cite plus haut II en va de même pour le *methotrexate* qui est un médicament a action cytostatique 1 a methyl cobalamine est indispensable a la trans formation du 5 Me IL Pte-Glu$_1$ en acide tetn hydrofolique metaboliquement actif Les reserves d acide folique dans 1 organisme (7 mg environ) suffisent a repondre aux besoins durant quelques mois (carence p 90)

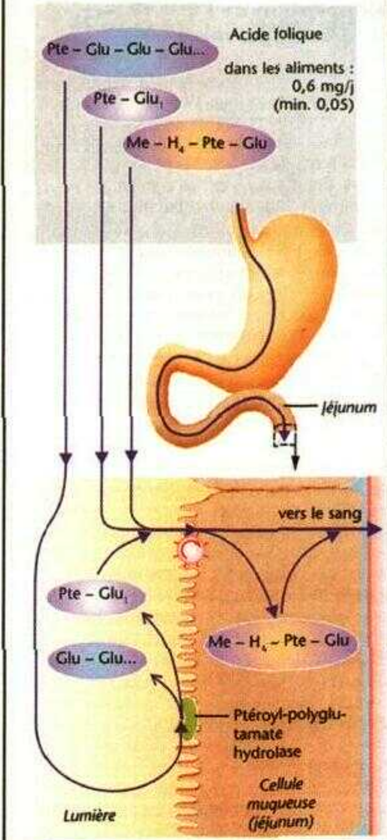
Les autres **vitamines hydrosolubles** (B [thiamme] B [riboflavine] C [acide ascorbique] et H [biotine macme]) sont absorbées par un mécanisme de *symport actif secondane* avec le Na^+ donc de façon tout a fait similaire au glucose ou aux acides aminés (C) Le lieu de reabsorption est le jéjunum et pour la vitamine C 1 iléon Les vitamines B_6 (pyndoxal pyndoxine pyndoxamine) ne sont probablement reabsorbees que passivement (simple diffusion)

La reabsorption des **vitamines liposolubles** (A [retmol] D [cholecalciferol] E [tocopheroi] K [phylloqumone] K_2 [farnoqumone]) tout comme la reabsorption des lipides (p 252) nécessite la **formation de niicelles** Les mecanismes d absorption restent inexpliqués (en partie saturables et dépendants de 1 énergie) Le transport dans le plasma s effectue âpres incorporation dans des chylomicrons et des VLDL (p 254 et s)

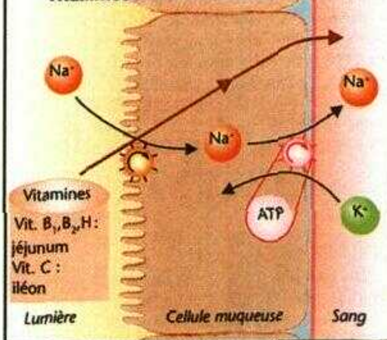
A. Transport de la cobalamine (B_{12})

Cobalamine (vitamine B_{12})
dans les aliments
5 – 15 µg/j
(min. 1-5)
B_{12}
Protéine X
HCl
pH ↓
Protéine X
provenant de la salive
B_{12}
Estomac
Protéine R
Duodénum
1
Facteur intrinsèque
B_{12}
Protéine R
Pancréas
B_{12}
Protéine R
Trypsine
B_{12}
FI
B_{12}
Iléon terminal
2
Liaison spécifique aux récepteurs de la muqueuse de l'iléon
B_{12}
FI
Ca^{2+}
pH > 5,6
Transport de B_{12} transcellulaire
(env. 1 – 2 µg/j)
B_{12}
TCIII
TCII
TCI
3
Plasma
« Réserve » plasmatique
Foie
Stockage
(3 – 5 mg)
Excrétion
Métabolisme

B. Absorption de l'acide folique



C. Absorption active secondaire des vitamines



Réabsorption de l'eau et des substances minérales

L'homme ingère en moyenne / *5 l d'eau* (boissons, aliments) par jour Par ailleurs quotidiennement 7 1 sont déverses en plus dans le tube digestif avec la *salive*, le *suc gastrique,* la *bile,* le *suc pancréatique* et le *suc intestinal* Etant donne que seulement 0,1 I/J est excrète avec les fèces il faut donc que le tube digestif en *reabwrbe* au minimum *84 I/J* Cette **réabsorption d'eau** a lieu principalement dans le *jéjunum,* dans 1 *iléon et* aussi, pour une faible part, dans le *côlon* (A) Les mouvements d'eau a travers la paroi de l'intestin sont *conditionnes osmotique ment* Lorsque des particules osmotiquement efficaces comme Na^+ et Cl sont absorbées 1 eau suit (B) , au contraire, si des substances sont sécrétées dans la lumière ou si des aliments non reabsorbables sont ingères avec les substances, l'eau s'écoule alors vers le pôle luminal Ainsi des substances difficilement reabsorbables (sulfate, sorbitol polyethyleneglycol, par ex) agissent comme des laxatifs

La force motrice de reabsorption de l'eau réside surtout dans la **réabsorption** du Na* **du** Cl^- et de **substances organiques** (B) Les concentrations luminales de Na^+ et de Cl diminuent constamment du duodénum au côlon Celle du Na^+ est de 145 mmol/1 au départ de 125 dans l'iléon (C) et de 40 environ dans le côlon Dans l'intestin le Na^+ est absorbe par plusieurs mécanismes la pompe *Na' K*-ATPase* sur le côte basolateral de la cellule **(B, D)** est dans tous les cas 1 élément moteur essentiel (p 26)

◆ *Cotransport duNa⁺ avec des substances organiques* (p 28 et 258) dans le *duodénum* et dans le *jéjunum* se produit un flux passif de Na^+ dans la cellule qui est utilise simultanément pour le transport actif secondaire du glucose, des acides aminés, des phosphates etc dans la cellule **(Dl)** Ce transport est electrogene (p 28) d ou un potentiel transmembranaire négatif du côte luminal (PTN*L*; p 162) entraînant le Cl hors de la lumière par voie paracellulaire (D2)

• *Transport parallèle du* Na^+ *et du Cl* dans 1 *iléon* le Na^+ luminal est absorbe par échange contre des ions H^+ (D3) et de même, parallèlement, le Cl par échange contre du HCO_3 (D4), dans la lumière H^+ et HCO_3 , reagissent pour former H_2O + CO_2 Ce transport électroneutre assure la majeure partie de la reabsorption du Na^+, du Cl etderLO

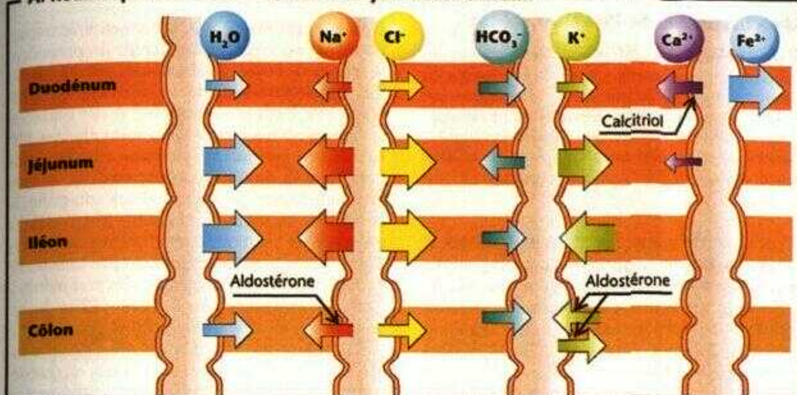
◆ *Diffusion du* Na^+ principalement dans le côlon, le Na^+ est aussi absorbe au moyen de *canaux* Na^+ a travers la membrane lummale (D5) Ce transport de Na^+ est dépendant de 1 *aldostérone(p* 182) et également électrogène Le PTNZ, (v ci dessus) résultant attire le Cl- hors de la lumière (D2) ou bien provoque la sécre tion de K^+

Une **sécrétion de Cl** se produit aussi dans les cellules epitheliales des *cryptes de Lieherkuhn* (p 245 A16) (comme dans les acini des glandes salivaires p 236) Le flux de Cl vers la lumière accompagne par Na^+ el H.O est active par 1 AMPc et sous contrôle nerveux et hormonal (VIP = vasoactrve intestinal peptide prosi i glandmes) Les rôles de cette sécrétion d H_2O pour raient être Id liquéfaction d un chyme trop visqueux et une recirculation de 1 HO (cryptes → lumière -» villo sites -» cryptes) afin de stimuler la réabsorption de substances mal dissoutes La **toxine cholérique** bloqui la GTPase de la protéine Gs ce qui maintient une aug mentation maximale du taux d AMPc Du fait de 1 ac croissement de la sécrétion de Cl le Na^+ et de grandis quantités d edu sont déverses dans la lumière ce qui provoque de très fortes diarrhées (jusqu a 1 1/h ')

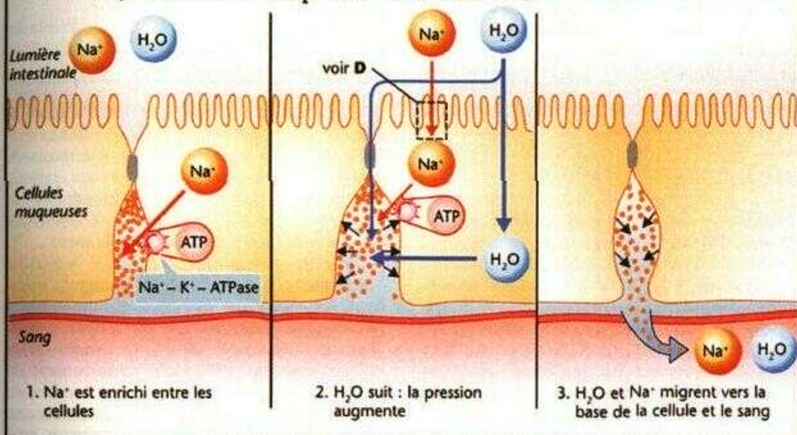
Outre le $\mathbf{HCO_3}$ du suc pancréatique, le HCO_3 est également secrète dans la lumière de l'intestin grêle et du gros intestin (A) Le $\mathbf{K^+}$ est secrète par les cellules des kryptes du *colon* sous contrôle de 1 *aldovterone* (concentration lummale du K^+ env 90 mmol/1 !) puis reabsorbe au niveau de la surface epithehale par 1 intermédiaire d une *H⁺/K⁺ ATPase* (même mecanisme que dans 1 es tomac p 243 A) Le rapport K^+ sécrété/K^+ reab sorbe, contrôle par 1 aldosterone, détermine Li perte de K^+ (A et p 180) Lors des *diarrhées,* il se produit des *perte* i de K^+ et de *HCO,* (hypoka hernie et *acidose* métabolique p 142)

Alors que les fèces sont pauvres en Na^+, Cl et en H,0, elles renferment en moyenne 1/3 du $\mathbf{Ca^{2+}}$ absorbe Le Ca^{2+} est reabsorbe dans la par tie supérieure de l'intestin grêle (A) avec l'aide *d'une protéine de liaison du calcium* (calcium bmding protein = CaBP) Le *calcitnol* aug mente la synthèse de CaBP et stimule ainsi 11 reabsorption du Ca^{2+} (p 292) alors qu'une *carence en vitamine D* ou certaines substances qui donnent avec du Ca^{2+} des composes inso lubies (phytme oxalate, acides gras) reduiseni la reabsorption du Ca^{2+} Tout comme le Ca^{2+} le $\mathbf{Mg^{2+}}$ est reabsorbe dans l'intestin alors que k **fer** (Fe) est soumis a un mode de reabsorption spécial (p 90)

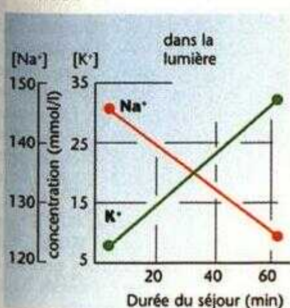
A. Réabsorption de l'eau et des électrolytes dans l'intestin



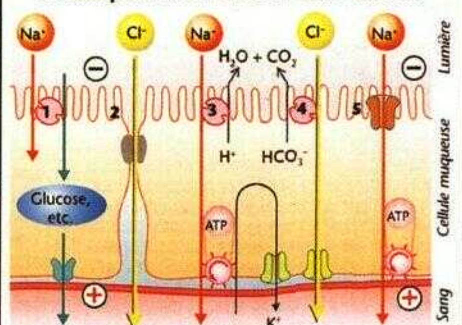
B. Réabsorption du Na^+ et de l'H_2O dans l'intestin (modèle)



C. Échange de Na^+ et K^+ dans l'iléon



D. Absorption du Na^+ et du Cl^- dans l'intestin



Gros intestin, défécation, fèces

La dernière partie du tube digestif est constituee du *gros intestin (cacum* et *colon* 1 3 m de long env) et du *rectum* La *muqueuse* du gros ntestin se caractérise par la présence de profondes invaginations (*cryptes*) recou \ertes essentiellement par des cellules muqueuses appelées cellules *caliciformes* Une partie des cellules uperficielles (avec une *bordure en brosse*) sert a 1 ab s rption

Le gros intestin a deux **fonctions principales** II sert de lieu de *stockage* pour le contenu intesti nal (1 stockage cEecum et colon ascendant " stockage rectum) A son niveau se poursuit également la reabsorption de 1 *eau* et des *elec tiolytes* (p 269) de sorte que les 500 a 1500 **ml** de chyme qui apparaissent chaque jour dans le gros intestin sont concentres a 100 200 ml environ Le gros intestin n est pas indispensable a la vie De grandes parties peuvent être enle vees par ex suite a des tumeurs

L eau introduite artificiellement dans le rectum *(lave menî}* peut être reabsorbee Les médicaments *(wpposi toires*) diffusent également dans le sang a travers la paroi intest nate Les substances ainsi apportées sont donc soustraites a 1 influence de 1 dcide gastrique et des enzymes en outre elles contournent le foie

Motilite Au niveau du gros intestin on peut observer des *mouvements* locaux *de brassage* caractérises par de fortes constnctions transver sales *(contractions haustrales*) ainsi que des *onde', péristaltiques* anterogrades aussi bien que rétrogrades (pacemaker dans le colon transverse) ce qui permet aux fèces présentes dans le colon de pouvoir être également stockées dans le caecum Par ailleurs des *mouvements de masse* se produisent 3 a 4 fois par Jour (A) Ces mouvements se déclenchent habituellement après les repas ils sont dus a un *réflexe gastro colique* et a des *hormones gastro intestinales*

Sur des *radiograph es* on peut observer le déroulement type des mouvements de masse après absorption d un chyme contenant de la baryte (*substance de ntraste)* (Al A8) on administre le produit de contraste a 7 h (Al) a 12 h la substance se trouve déjà dans les der mères boucles de 1 iléon et dans le caxum Le début du repas de midi accélère la vid mge de 1 iléon (A2) 5 minutes plus tard un étranglement se forme a t extre mite de la substance de contraste (A3) puis peu après le colon transverse est rempli pu- la substance de contraste (A4) qui est aussitôt a nouveau segmentée et donc malaxée par des *c ›nstrıctı ns transversales* (A5) Quelques minutes plus tard (toujours pend nt le repas) 1 intestin se resserre brusquement autour de la partie la plus avancée du contenu intestinal et 1 entraîne très rapidement (A6 8) jusque dans le sigmoide

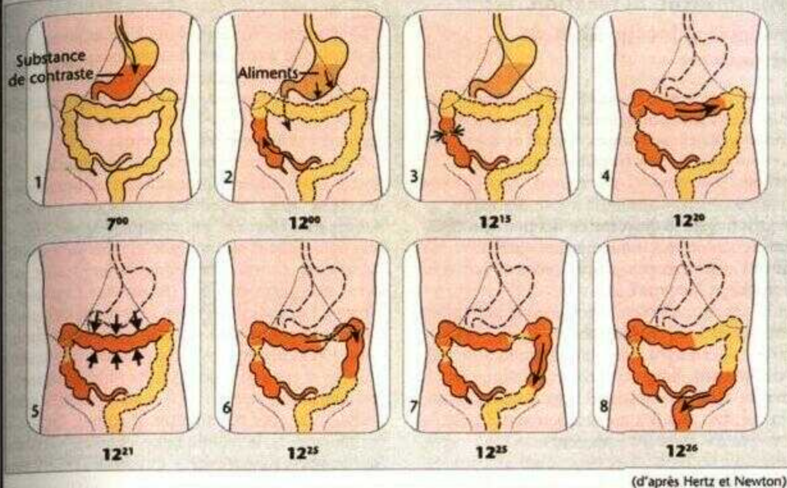
Bactéries intestinales A la naissance le tractus intestinal est stérile mais durant les premières semaines de la vie il est colonise par des bacte ries (anaerobies) ingérées oralement Le gros intestin de 1 adulte contient 10 ¹ a 10' bactéries par ml de contenu intestinal 1 iléon environ 10 Le pH peu élevé dans 1 estomac constitue une barrière a la prolifération bactérienne si bien que dans la partie initiale de 1 intestin grêle le nombre de bactéries est très faible (0 lOVml) La présence de bactéries dans 1 intestin augmente 1 activité de la défense immunitaire intestinale (*inflammation physiologique*) et leur metabo lisme est important pour 1 hôte » Elles degra dent les glucides indigestibles (par ex la cellulose) ou les disacchandes qui n ont pas été absorbes en amont (par ex le lactose) en chaînes courtes absorbables sous forme d acides gras et en un mélange de *gaz* (méthane H_2 CO) En outre elles synthétisent la vitamine K

L anus est normalement ferme Plusieurs structures y sont impliquées **(Bl)** la valvule de Kohirausch qui s insère entre deux valvules superposées les *muscles puborectaux* le *sphmc ter anal interne* a motricité involontaire le *sphincter anal externe* a motricité volontaire et enfin un corps erectile veineux Le tonus du sphincter interne (muscle lisse) est sous contrôle sympathique a adrenergique alors que le sphincter externe (muscle strie) se *contracte tomquement* sous contrôle du nerf honteux

Défécation Lorsque le rectum supérieur *(ampoule rectale)* est rempli par le contenu intes tinal les *récepteurs de pression* sont stimules (B2) ce qui déclenche par voie réflexe le rel a chement du sphincter interne (accommodation via les neurones VIP) et le renforcement du tonus du sphincter externe ainsi qu un **besoin fécal** Si 1 on s y soumet le rectum se raccourcit les muscles puborectaux et le sphincter anal externe se relâchent tandis que les muscles circulaires du colon descendant du sigmoide et du rectum se contractent pour expulser les fèces avec 1 aide de la sangle abdominale (B3) La fréquence des **défécations** varie beaucoup (de 3 fois/jour a 3 fois/semaine) et dépend de la quantité de *fibres* indigestibles (par e\ cellulose lignine) qui a été ingérée Des evacu tions trop fréquentes de selles liquides *(dia rhees)* peuvent provoquer des troubles de même que des défécations trop espacées (constipatic n opiniâtre)

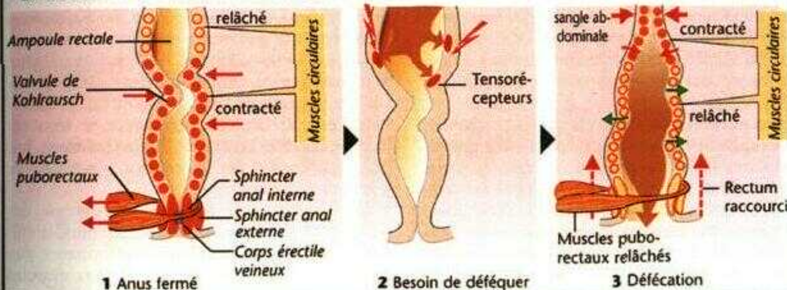
Selles (fèces, C) En moyenne 60 a 80 g de selles sont évacuées par Jour (> 200 g diai rhee) Elles sont constituées pour 1/4 environ de matières sèches dont 1/3 proviennent de *bactc nés* qui sont les hôtes du gros intestin

A. Mouvements de masse dans le gros intestin



(d'après Hertz et Newton)

B. Fermeture de l'anus et défécation

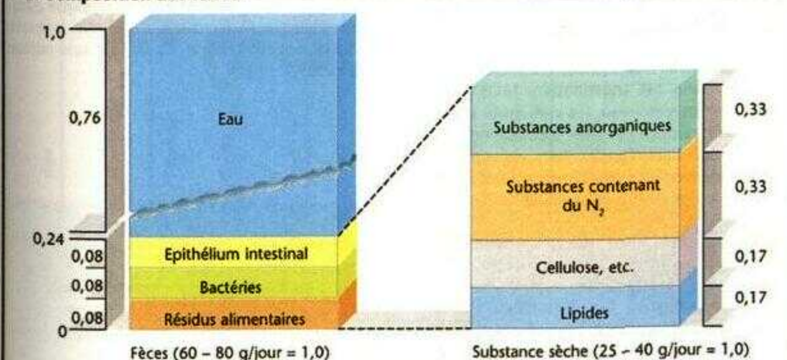


1 Anus fermé

2 Besoin de déféquer

3 Défécation

C. Composition des fèces



Fèces (60 – 80 g/jour = 1,0)

Substance sèche (25 – 40 g/jour = 1,0)

Systèmes d'intégration de l'organisme

Chez les organismes multicellulaires, au contraire des unicellulaires, les différents groupes cellulaires et organes spécialisés doivent être *intégrés* et *coordonnés* (p. 2). Chez les mammifères, les **systèmes nerveux** et **hormonal** assurent ces fonctions ; il faut y ajouter la transmission de l'information- dans le système de défense **immunitaire** (p. 94 et s.). Grâce à ces systèmes, les **signaux** sont transmis respectivement par voie *électrique* et *humorale* (A).

Les signaux nerveux et hormonaux servent **au contrôle** et à la **régulation** (p. 4) du *métabolisme* et du *«milieu intérieur»* (circulation, pH, équilibre hydroélectrolytique, température, etc.), ainsi qu'à la *croissance* et à la *maturation* de l'organisme, aux fonctions nécessaires pour la *reproduction* et enfin, aux *réponses de l'organisme face au milieu extérieur.* Dans ces processus de contrôle et de régulation, les informations des *récepteurs sensoriels* des organes internes, de l'appareil locomoteur et des organes des sens sont impliqués, de même que les *facteurs psycho-émotionnels* et autres. Dans de nombreux cas, les signaux interviennent dans des *mécanismes de rétroaction* au sein de l'organisme (P. 4).

Les **nerfs** sont spécialisés dans la *transmission rapide de signaux,* généralement à *gradation fine.* On distingue un *système nerveux central* (SNC ; p. 310 et ss.) des *systèmes nerveux périphériques.* Ces derniers comprennent :

• le système **nerveux somatique** qui conduit les signaux des organes des sens vers les centres (afférences) et contrôle les muscles squelettiques (efférences),

• le **système nerveux végétatif** périphérique (= autonome) (p. 78 et ss.) qui contrôle essentiellement la circulation, les organes internes, les fonctions sexuelles, etc. Il est complété par :

• des **afférences viscérales**, c'est-à-dire des fibres nerveuses qui transmettent les signaux des organes internes vers les centres et qui, le plus souvent, empruntent les mêmes nerfs que les fibres végétatives (par ex. le n. vague) et,

◆ le système **nerveux entérique** qui intègre les fonctions locales de l'œsophage, de l'estomac et de l'intestin (p. 234).

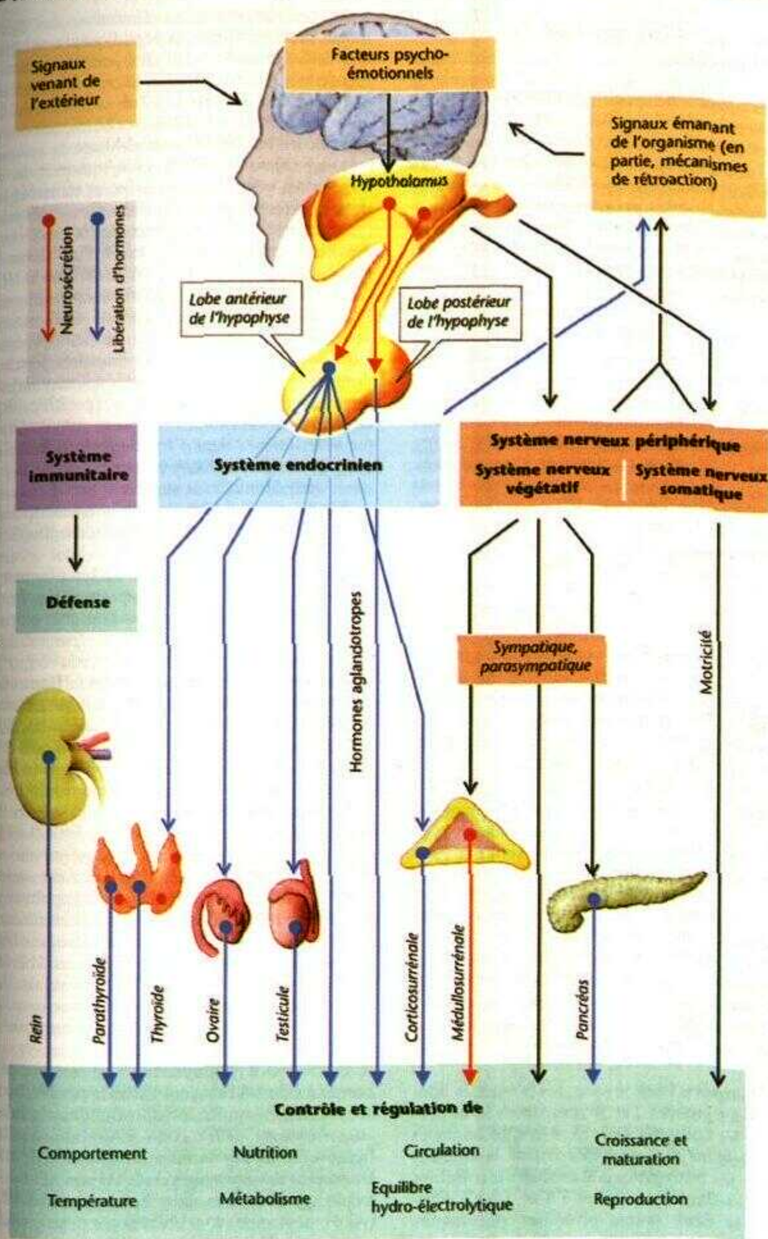
Les **hormones,** ainsi que la cytokine et la chémokine du système immunitaire (p. 94 et ss.), et les neurotransmetteurs (v. ci-dessous) sont des **messagers.** Les hormones servent essentiellement à la *transmission lente* et *continue des signaux.* Les *hormones endocrines* utilisent le *système circulatoire* pour parcourir de plus grandes distances dans l'organisme. Les hormones et autres substances messagères qui n'agissent que sur des cellules voisines ont une action dite *paracrine,* celles qui retroagissent sur le type cellulaire lui-même producteur de messager sont appelées *autocrines.*

Les hormones proviennent de glandes, de tissus ou cellules producteurs d'hormones (en partie aussi de cellules nerveuses : *cellules neuroendocrines}* et ont comme organe effecteur ou organe-cible, soit une glande hormondie subalterne *(hormones glandotropes)* soit un tissu non endocrinien *(hormones agianàotropes).* Les **cellules-cibles** possèdent des sites de liaison spécifique à l'hormone correspondante (récepteurs) et la lient avec une haute affinité, c'est-à-dire que de très faibles concentrations hormonales (10^{-6} - 10^{-12} mol/1) sont suffisantes pour transmettre le signal. Grâce à ses récepteurs, la cellule-cible « choisit », parmi les nombreux messagers qui lui parviennent simultanément, le signal qui lui convient.

En étroite collaboration avec le système nerveux, les hormones contrôlent la *nutrition,* le *métabolisme,* la *croissance,* le *développement* corporel et la *maturation* psychique, les *mécanismes de la reproduction, V adaptation à l'effort* et l'équilibre du «milieu intérieur» *(homéostasie)* de l'organisme (A). La majorité de ces fonctions essentiellement végétatives se trouvent sous le contrôle central de **l'hypothalamus,** lui-même influencé par les *centres supérieurs du cerveau* (p. 330).

Les substances libérées au niveau des **synapses** chimiques du système nerveux, impliquées dans la transmission de l'information aux fibres nerveuses postsynaptiques, aux muscles ou aux glandes, sont appelées *médiateurs* ou *neurotransmetteurs* (p. 50 et ss.). Certains neuropeptides libérés au niveau presynaptique atteignent également l'environnement plus lointain des synapses et exercent, de ce fait, une action « paracrine ».

A. Régulation des fonctions végétatives (vue d'ensemble)



Les hormones

Les hormones sont des substances chimiques messagères de 1 organisme qui assurent **la transmission d'informations** dans la régulation des fonctions organiques et des processus métaboliques (p 266) Les hormones endocrines c est a dire celles qui sont distribuées dans 1 organisme par voie circulatoire sont synthétisées dans des **glandes endocrines** (hypophyse thyroïde parathyroide surrénale îlots pancréatiques ovaire testicule) ou dans des **cellules endocrines** disséminées de manière diffuse (dans le SNC la thyroïde - cellules C - le thymus 1 oreillette le rein le foie le tractus gastro intestinal etc » Les hormones *para-(nnes c* est a dire ag ssant sur les cellules du voisinage (hormones tissulaires ou *médiateurs,* v LI dessous) sont également sécrétées par des cellules a localisation disséminée Les *neurones* sécrètent également des hormones telles 1 adrénaline 1 ocytocme 1 adiuretine Certaines substances du *système immunitaire* (par ex la thymosme et diverses cytokines) ont également une action endocrine

On distingue d après leur **structure chimique** et leur **biosynthese** trois groupes d hormones

1 Les **hormones peptidiques** hydrophiles (A en bleu fonce) et les **hormones glycoproteiques** (A en bleu clair) sont stockées dans des *granules secrétaires et* libérées par exocytose en cas de besoin Par splicing alternatif et modification post transcnptionnelle (p 8 et s) un même gène peut engendrer des hormones différentes (par ex la POMC p 280)

2 Les **hormones steroides** (A en jaune), ainsi que le *calcitriol* chimiquement apparente, sont lipophiles et issues du *métabolisme* du cholestérol (p 294 et 292) Elles ne sont pas stockées mais leur synthèse est accrue en cas **de** besoin elles quittent les cellules endocrines vraisemblablement par 1 intermédiaire d un transporteur de la famille des OAT (p 160)

3 Les **dérives de la** tyrosine issus du *meta bolismc* (A en orange) regroupent (a) les *catécholamines* hydrophiles (dopamine adrénaline, noradrenalme p 84) ainsi que (b) les *hor mones thyroïdienne',* lipophiles (T3 et T4, p 286)

Transport. Dans le sang les hormones lipophiles des groupes 2 et 3b sont fixées a des protéines les corticoïdes par ex a une *globuline et* une *albumine de liaison du cortiwl* la testostérone et les œstrogènes a la *globuline de liaison des hormones sexuelle* et T3 et T4 a 1 albumine et deux autres protéines plasmiques (p 286)

Les **récepteurs** (sites d'attache) des hormones glycoproteiques et peptidiques ainsi qu des catecholamines sont des protéines trans membranaires (p 14) qui lient spécifiquemen une hormone donnée du *cote extérieur de l membrane* Pour de nombreuses hormones de <.c groupe un messager intracellulaire *(«second messager»)* *est* libère du cote intérieur de la membrane suite a cette liaison et transmet le signal hormonal dans la cellule Ces «seconds (et en partie troisièmes) messagers» peuven être par exemple 1 AMPc le GMPc 1 mosito tnphosphate le diacylgiycerol le Ca^{2+} ou le N((p 274 et ss) Certaines hormones peptidique (insuline prolactme atriopeptme et de nombreux facteurs de croissance) se lient du cote extérieur a des récepteurs membranaires dont ILS parties moléculaires cytoplasmiques acquièren alors un *pouvoir enzymatique* (p 278) Au contraire les hormones steroides parviennen par *elles mêmes* dans 1 intérieur de la cellul (p 278) ou elles se fixent a des *protéines recep înces cytoplasmiques* et atteignent ainsi le noy lu cellulaire ou elles influencent la transcription (effet sur le genome) II en est de même pour T3 T4 et le calcitnol

Une cellule cible peut posséder plusieur récepteurs différents aussi bien pour des hormones différentes (par ex 1 insuline et le gluc i gon) que pour la même hormone (par ex les récepteurs α_1 et β_2 pour 1 adrénaline)

Hiérarchie des hormones (A) Dans de nombreux cas une *stimulation nerveuse dan le SNC* induit une libération d hormone En premier lieu 1 *hypothalamus* intervient commi relais neurohormonal (p 280 et 330) II transforme le signal nerveux en une libération d hormones par 1 *hypothalamus* lui même c dans le *lobe postérieur de l hypophyse* (LPH neurohypophyse) qui lui est connecte nerveusement ou (secondairement) dans le *lobe anîc rieur de l hypophyse* (LAH adenohypophyse 1 Les hormones glandotropes du LAH comman dent des *glandes endocrines périphériques* (A **en haut** en vert) a partir desquelles est libéré 1 hormone effectnce (A) Dans ces relais l signal original peut non seulement efe *ampli fie* mais aussi être *module* plusieurs foi (P 272)

Hormones hypophysaires. La libération de hormones du **LAH** est commandée par des hormones de rang supérieur qui stimulent *(relea sing hormone RH)* cette libération ou 1< freinent (*inhibiting hormone IH)* (A et tableau) La plupart des hormones du LAH sont glando tropes (p 280) Les deux hormones du **LPH** (ADH ocytocme) sont libérées par des signaux nerveux (p 280)

D'autres **hormones endocrines** largement ndependantes de 1 axe hypothalamo hypo- ,,n\saire sont les *hormones pancréatiques,* la *'arathormone* la *calcitonine* et le *calcitnol,* *\anf,iotensıne* et 1 *aldosterone* (p 182 et s), 1 *érythropoïetıne* (p 88) ainsi que les *hormont* '• *h*[1"11'0] *intestinales* (p 234) La sécrétion d *atnopeptine* est commandée par des signaux de pression (p 170) celle de la *mêlatonine* par des atferences nerveuses (stimuh lumineux été p 334)

De nombreuses hormones dites tissulaires ou des **médiateurs** ont (comme quelques unes des hormones citées ci dessous par ex 1 angiotensme II) une action **paracnne** dans les glandes endocrines et exocrines dans la paroi gastrique ainsi que lors de processus inflammatoires La bradikimne (p 214 et 236), 1 histamme (p 100 et 242) la serotonine (= 5-hydroxytryptamine p 102) et les eicosanoides en font partie

Chez 1 homme les **eicosanoides** (du grec EIKOOI = vingt [atomes de C]) dont font partie les *prostaglandines (PG)* les *tromboxanes (TX)* les *leucotriènes et* les *époxyeicosatriénûîes* sont synthétises a partir de 1 *acide arachidonique (AA)* (Les PG dérivées de 1 AA portent 1 indice 2) L AA provient de 1 alimentation (viande) ou est synthétise a partir d'un acide gras essentiel 1 acide linoleique Dans l'organisme 1 AA est estenfie comme composant de la membrane cellulaire phospholipidique de laquelle il est libère grâce a une *phospholipase* A_2

II existe trois voies principales pour la **synthèse** des eicosanoides a partir de 1 AA

1 La *voie de la cyclooxvgenase (COX)* par 1 intermédiaire des COX 1 et COX 2 1 AA est transforme en PGG_2 dont denve la PGH_2 a partir de laquelle sont formes les composes biologiquement actifs PGE_2 PGD_2 PGF_2 PGI_2 (= prostacycime) et TXA_2 Les COX 1 et COX-2 sont inhibes par des anti inflammatoires non steroidiens comme 1 aspirine

2 La *voie de la lipoxygenase* par 1 intermédiaire de la 5 *lipoxygenase* (surtout dans les granulocytes neutrophiles) 1 AA produit (par l'intermédiaire du 5 HP ETE = 5 hydroper oxyeicosatetraenoate) le *leucotnene* A_4 dont dérivent les leucotnenes C_4 D_4 et E_4 Le rôle de la 12 *lipoxygenase* (dans les thrombocytes) est mal connu alors que la 15 *lipoxygenase* produit les *lipoxynes* (LXA_4 LXB_4) actives sur les vaisseaux sanguins

3 La *cytochrome* P_{450} *epoxygenase* induit la production des epoxyelcosatnenates (EpETrE = EE)

Quelques **effets** typiques des eicosanoides

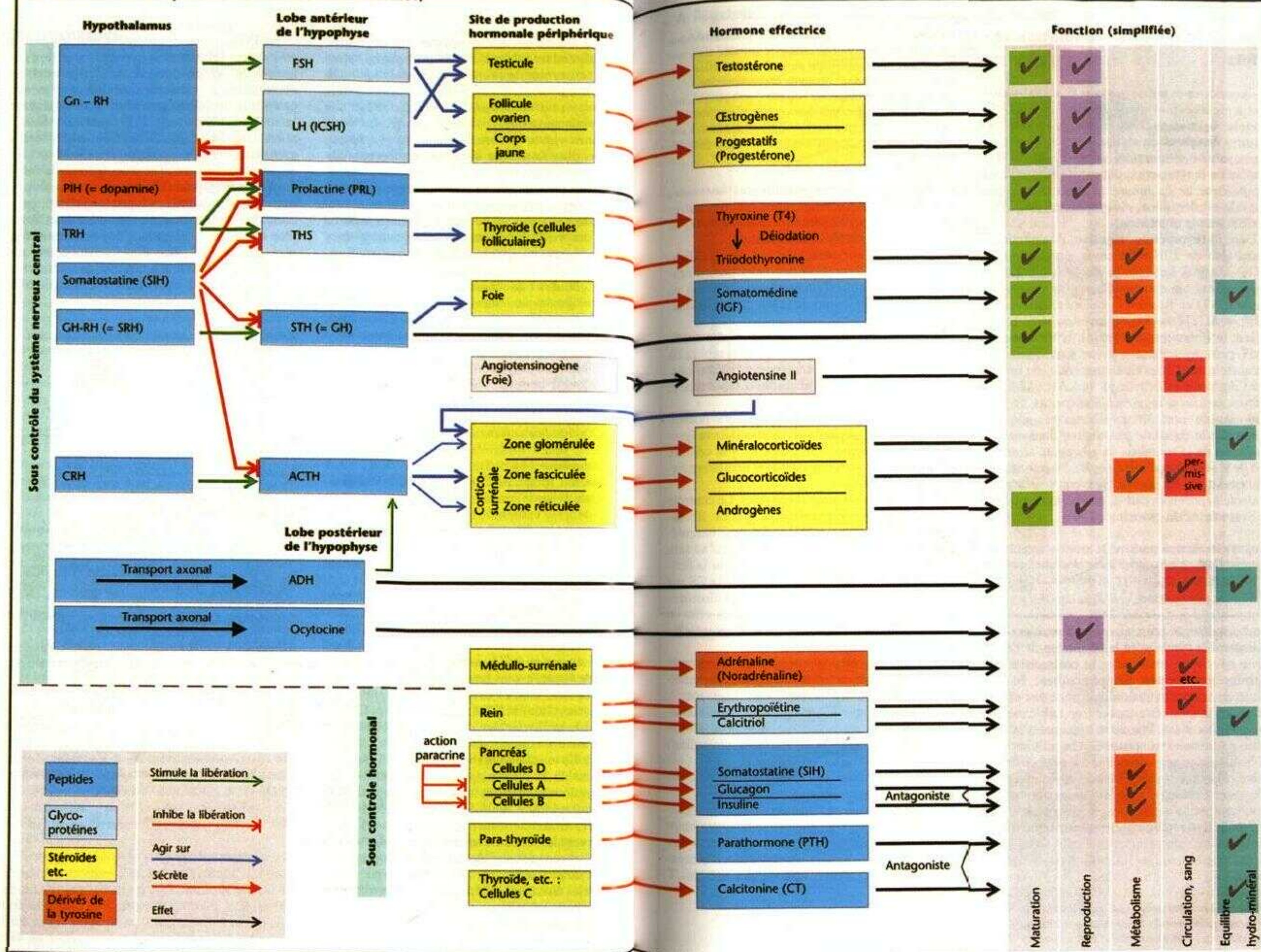
La $\mathbf{PGE_2}$ relaxe les muscles bronchiques et vasculaires (et maintien le ductus artenosus et le foramen ovale ouverts p 220) induit la contraction des muscles intestinaux et utérin protège la muqueuse gastrique (p 242) inhibe la lipolyse augmente le TFG intervient dans la reaction de fièvre (p 224) sensibilise les termi naisons nerveuses nociceptives (douleur') et augmente la perméabilité vasculaire (mflamma tion ') La $\mathbf{PGD_2}$ induit la contraction du muscle bronchique La $\mathbf{PGI_2}$ (= prostacycline) pro dulte dans 1 endothelium a un effet vasodilata teur et inhibe 1 agrégation des thrombocytes alors que la $\mathbf{TXA_2}$ (dans les thrombocytes) sti mule celle ci et a une action vasoconstnctnce (p 102) Le 11,12-EpETrE a un effet vasodila tateur(=EDHF p 214)

Hormones hypothalamiques et hypophysaires

Appellation	Synonymes
Hypothalamus	
Corticolibérine	Corticotropine-RH, CRF, CRH
Gonadolibérine	ICSH, Gn-RH, FSH/LH-RH
Prolactostatine	Dopamine, prolactine-IH, PIF, PIH
Somatolibérine	GH-RH, GRH, SRF, SRH
Somatostatine*	IH de la STH, SIH, GH-IH
Thyrolibérine	RH de la TSH, TRF, TRH
Lobe antérieur de l'hypophyse	
Corticotropine	H. adrénocorticotrope, ACTH
Folliculotropine	H. folliculo-stimulante, FSH
Lutéotropine	H. lutéinisante (H. stimulant les cellules interstitielles), LH, ISCH
Mélanotropine = α-mélanocortine	H. stimulante les mélanocytes, α-MSH
Somatotropine	Hormone de croissance (growth hormone), STH, GH
Thyrotropine	Hormone stimulant la thyroïde, TSH
Prolactine	Hormone mammotrope (lactotrope), PRL
Lobe postérieur de l'hypophyse	
Ocytocine	
Adiurétine	(Arginine-)Vasopressine, hormone antidiurétique, ADH, AVP

* aussi libérée dans les organes du tractus gastro-intestinal.

A. Les hormones (simplifié et sans les hormones tissulaires)



Signaux humoraux : régulation et effets

Les hormones et autres signaux humoraux sérvent à réguler (p. 4) le processus par lequel la réponse à un signal influence, par voie de retour, l'émetteur du signal (par ex. la glande hormonale) : *rétroaction* (angl. feedback). La *rapidité* de la rétroaction dépend de la *vitesse du catabolisme de la substance émeîtrice '*. plus vite elle est dégradée, plus rapide et ainsi plus flexible sera la régulation.

Dans la rétroaction négative, l'émetteur du signal (par ex. l'hypothalamus, production de CRH) réagit à la réponse par voie de retour (dans cet ex. : la concentration plasmatique en cortisol, Al) en freinant la chaîne reactionnelle CRH =» ACTH => corticosurrénale (CS) et, de ce fait, la libération de cortisol. L'hormone du LAH peut également exercer une inhibition rétroactive sur l'hypothalamus (A2), de même que l'hormone effectuée sur le LAH (A3). Par ailleurs, le *taux d'un métabolite* (par ex. le glucose sanguin) contrôlé par l'hormone, peut luimême être le signal de rétroaction (dans ce cas, inhibition de la sécrétion de glucagon, stimulation de la sécrétion d'insuline ; **B).** La rétroaction concerne aussi les signaux nerveux *(circuits de contrôle neuroendocrine!,),* par ex. la régulation de l'osmolalité du plasma (p. 170).

Dans la **rétroaction positive,** la réponse amplifie le signal original, ce qui conduit a une réponse elle-même amplifiée et ainsi de suite (v ci-dessous : régulation autocnne)

Les hormones de rang supérieur contrôlent non seulement la *synthèse* et la *libération* de *Vhormone effectnce,* mais aussi la **croissance des glandes endocrines périphériques.** Si par exemple, la concentration de l'hormone effectnce dans le sang reste encore trop faible malgré une synthèse et une libération maximales par les cellules glandulaires présentes, ces cellules vont se multiplier jusqu'à ce que la quantité de l'hormone effectrice synthétisée soit suffisante pour inhiber la glande de rang supérieur correspondante (par ex. la formation des goitres ; p. 288). Une telle **hypertrophie compensatrice** d'une glande endocrine périphérique peut aussi s'observer, par ex., après ablation partielle; de la glande.

Les *hormone', administrées artificiellement* (par ex la cortisone) présentent la même action mhibitnce sur la libération des hormones de rang supérieur (dans l'exemple, l'ACTH et la CRH) que l'hormone libérée normalement (dans l'exemple, le cortisol) par la glande périphérique (ici, la corticosurrénale). L'administration chronique d'une hormone effectrice entraîne ainsi une inhibition et une légression du site de production normal de cette hoi mone **atrophie compensatrice.**
On appelle **phénomène de rebond** (« rebound»), une libération, passagèrement subnormale, d'une hormonf de rang supérieur (par ex l'ACTH) en réponse à une interruption de la production de l'hormone périphérique.

Parmi les **principales actions** des *hormones endocrines* et *paracrmes,* ainsi que des autres substances humorales émettnces de signaux, on dénombre le contrôle et la régulation

• des *activités enzymatiques*, soit par modification de la configuration des enzymes (mécanismes allostériques) ou bien par inhibition ou stimulation (induction) de la synthèse enzymatique;
• des *processus de transport,* par ex. des modifications du nombre ou du taux de synthèse de canaux ioniques ou de transporteurs ainsi que. respectivement, leur probabilité d'ouverture et leur affinité;
• de la (*roissance* (v. ci-dessus), donc notamment la stimulation de la division cellulaire (prolifération) ou la mort «programmée» de cellules (apoptose), par différenciation ou dédifférenciation des cellules ;
• de la *sécrétion* d'autres hormones. Le contrôle peut se faire par voie *endocrine* (par ex. libération de cortisol par l'ACTH, A5), par l'intermédiaire de *liaisons courtes* de type *portai* au sein de l'organe (par ex. action de la CRH sur la libération d'ACTH, **A4,** ou du cortisol de la CS sur la synthèse d'adrénaline dans la médullosurrenale, A6), ou par voie *paracrine* (par ex. effet de la somatostatine [SIH] sur la sécrétion d'insuline et de glucagon ; **B).**

Lorsque les cellules possèdent des récepteurs pour leurs propres signaux humoraux, elles émettent des **signaux autocrines.** Ceux-ci servent
• à la *rétroaction négative* sur la cellule elle même, comme pour stopper rapidement la libération d'un médiateur (par ex. la noradrénaline. p.84),
• à la *coordination de cellules semblables*, pai ex. pour la croissance,
• à la *rétroaction positive* sur la cellule sécrétrice elle-même et de cellules semblables entre elles. Ainsi, un signal unique et faible peut être amplifié, par ex. lors de la production d'eicosanoïdes ou l'expansion clonale des cellules T (p. 96 et s.).

A. Régulation des concentrations plasmatiques du cortisol et de l'adrénaline

Système limbique

Hypothalamus médian, rostral

Hypothalamus latéral

Centres végétatifs

Neurosécrétion hypothalamique

Emetteur du signal

1

2

ADH

CRH

Système nerveux sympatique

Lobe antérieur de l'hypophyse

4

3

Rétroaction négative

ACTH

Médullo-surrénale

Cortico-surrénale

5

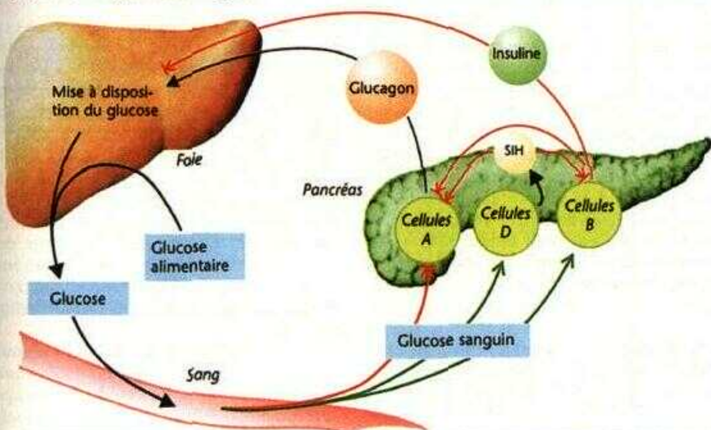
6

Cortisol

Adrénaline (Noradrénaline)

Réponse au signal (sécrétion hormonale)

B. Régulation du glucose sanguin



Transmission cellulaire de signaux messagers extracellulaires

Les hormones ainsi qu une série d'autres signaux humoraux comme les neurotransmetteurs (p 55 et 82) les cytokmes et les chemokines (p 94 et ss) jouant le rôle de *messagers* (first messenger) parviennent par 1 espace extracellulaire jusqu a la cellule cible concernée Celle ci possède des **récepteurs** (recep) **spécifiques** au messager correspondant qu'ils fixent avec une haute affinité

Les **messagers glycoproteiques** et **peptidiques** ainsi que les catecholaniiiic.s se fixent sur le cote extérieur de la membrane de la cellule cible Suite a la *liaison hormone récepteur* (avec quelques exceptions comme 1 insuline et la prolactine p 278) et a certaines reactions entre les protéines (et parfois aussi les phospholipides) membranaires il y a libération de seconds messagers a 1 intérieur de la cellule, qui y transmettent le signal Parmi ceux ci on distingue 1 adenosme et la guanosme monophosphates cycliques *(AMPc GMPc)* 1 mositol-1 4 5 tnphosphate (/P,) et le 1 2 diacylgiycérol *(DAG)* ainsi que le Ça + Bien que spécifique de 1 action du messager a la nature des récepteurs de la cellule cible beaucoup de substances messagères peuvent avoir le même second messager De plus la concentration de (.elui ci peut être augmentée par un messager mais diminuée par un autre Les cellules possèdent souvent différents types de récepteurs pour un même et seul messager

L'AMPc comme second messager

Pour qu une réponse cellulaire faisant intervenir l'AMPc ait lieu la membrane de la cellule cible doit contenir en plus du récepteur une **protéine** G(uanyl nucleotid bindmg) stimulatnce et/ou mhibitnce $\mathbf{G_s}$ ou $\mathbf{G_i}$ (Al) Ces protéines G sont formées de 3 sous unîtes a (ou a) p et 7 et sont donc des heterotnmeres Au repos la sous unité a est liée a la guanosme diphosphate **(GDP)** Lorsque le messager réagit avec le récepteur le complexe M R se lie a la G_s GDP (ou G GDP A2) La GDP est alors remplacée par la GTP cytosolique et au même instant le complexe (3v et le complexe M R se détachent (A3) Ce processus requiert du Mg^{2+} L a GTP ainsi formée *active* 1 **adenylcyclase** du côte intérieur de la membrane (la *concentration* de 1 *AMPc* cytosolique *augmente)* tandis que 1 α_1-GTP 1 *inhibe (la concentration de l AMPc chute* A3)

Les **substances messagères activant la G, (élévation de l'AMPc)** sont les suivantes ACTH adénosine (recep A_A A_B) adiuretine = vasopressine (recep V) adrénaline et noradrenalme (reLep p β_2) calcitonini CGRP CRH dopamine (recep D D,) FSH gluc i gon histdmme (recep HJ ocytocme (recep V v c dessus) diverses prostaglandines (recep DP IP EP EP_4) serotonine = 5 hydroKytryptamme (recep 5 HT 5 HT_7) secretine VIP ain i que (effet partiel) TRH el TSH etc

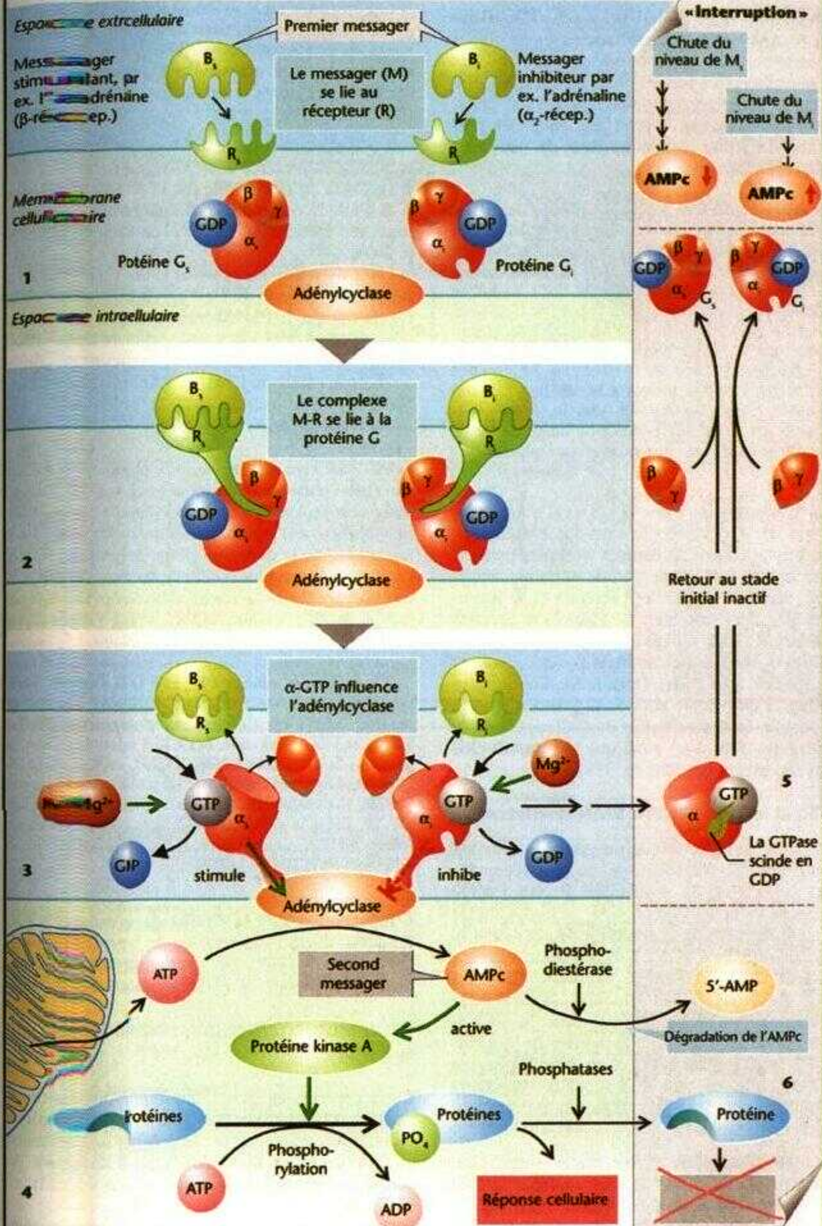
Les substances messagères activant la G, (chute **de l'AMPc)** sont en partie les mêmes que celles citées ci dessus mais agissent sur un récepteur différent On trouve acétylcholine (r cep M M) adenosme (recep A A) adrénaline et noradrenaline (recep a) angiotensine II chemokme dopamine (it-cep D D D_4) GABA (recep $GABA_B$) glutamate (recep $mGLU_{2-4}$ $mGLU_{6-8}$) mélatonine neuropeptide Y opiolde serotomne = 5 hydroxytryptamme (ret-ep 5 HT,) somatostatine etc

Effets de l'AMPc. L AMPc active les *protéine kinases de type A* **(PKA = A-kinase)** respon sables de la *phosphorylation* des protéines (sui tout des enzymes ou des protéines membranaire incluant les récepteurs eux mêmes) (A4) L i réponse de la cellule dépend de la nature de 11 protéine phosphorylee qui est elle même contro lee par les protéines kinases présentes dans] i cellule-cible Certaines protéines sont activeLs par la phosphorylation d autres sont inactivees

Ainsi par exemple 1 APMc exerce (par 1 intermedian d une PKA) une double action **glycogenolvtique** 1 phosphorylation inactive la glycogene synthetase qı catalyse la formation du glycogene tandis qu ell active la glycogene phosphoryldse qui stimule la degra dation du glycogene

Toute la chaîne de signaux a partir de la liaison du messager jusqu a la réponse cellulaire constitue la **transduction** Dans cette chaîne IL signal est (a) *influence* par d autres signaux et (b) *amplifie* de plusieurs puissances 10 uni seule molécule d adenylcyclase activée peut former de nombreuses molécules d AMPc et de PKA dont chacune peut tour a tour phospho ryler de très nombreuses molécules d enzymes La connexion de kinases supplémentaires dans la chaîne transductionnelle engendre des cas cades entières de kinases (v ci dessous) qui ren forcent encore le signal initial et qui en memt. temps servent a des actions régulatrices supple mentaires

L interruption de la chaîne de signaux (A **a droite)** est due a 1 activité *GTPasique* de la sous unité a qui hydrolyse le GTP auquel elle est liée en GDP et en P (AS) et qui va reformer avec pY, le tnmere protéine G En outre ▶



A. AMPc en tant que second messager
extrcellulaire
Premier messager
Le messager (M) se lie au récepteur (R)
Messager inhibiteur par ex. l'adrénaline (α_2-récep.)
B_s
R_s
B_i
R_i
GDP
β
γ
α_s
α_i
Potéine G_s
Protéine G_i
1
Adénylcyclase
intraellulaire
Le complexe M-R se lie à la protéine G
2
α-GTP influence l'adénylcyclase
Mg^{2+}
GTP
stimule
inhibe
3
ATP
Second messager
AMPc
Phospho-diestérase
5'-AMP
Dégradation de l'AMPc
active
Protéine kinase A
Phosphatases
Protéines
PO_4
Phospho-rylation
ADP
Réponse cellulaire
Protéine
4
6
« Interruption »
Chute du niveau de M_s
Chute du niveau de M_i
AMPc
G_s
G_i
Retour au stade initial inactif
5
α
La GTPase scinde en GDP

1 AMPc est inactivé par une ***phosphodiestérase*** en 5 AMP (A4, 6) de même les protéines antérieurement phosphorylees peuvent être dephosphorylees par des *phosphatases* (A4) De plus le récepteur peut être inactive par phos phorylation ce qui le rend insensible en pré sence de fortes concentrations de messager (*désensibilisation*)

La **toxine cholérique** bloque la GTPase De ce fait 1 action de rupture de cette dernière sur 1 adenylcy clase (A5) est supprimée et la concentration d AMPc augmente jusqu a des valeurs extrêmes (v les conse quences sur la cellule intestinale p 262) La **toxine pertussique** (coqueluche) inhibe ld protéine G *suppn mwiî s m effet inhibiteur* sur 1 adenylcyclase et pro voque par la même une augmentation de 1 AMPc intiacellulaire Celle ci peut aussi être due a 1 activation directe de 1 adenylcyddse par ld **forscholme** L inhibi tion de ld réaction AMPc —[t] *5* AMP par la **theophyl line** ou par la **caféine** prolonge ld durée de vie de 1 AMPc et dinsi 1 effet du messager correspondant

Par 1 intermédiaire des $\mathbf{G_s}$ G et d autres pro teines G ($\mathbf{G_o}$) (avec ou sans intervention de 1 adénylcyclase) des **canaux ioniques** peuvent être mis en jeu Ainsi par ex certains canaux Ça + sont actives par des protéines G et macti ves par des protéines G_o alors que certains canaux K^+ sont actives aussi bien par des pro teines G que par (le complexe βγ) des protéines G (par ex v p 83B) Dans la famille des pro teines G on compte aussi la $\mathbf{G_{olf}}$ des récepteurs olfactifs la **transducine** des bâtonnets de la rétine (p 348 et s) ainsi que 1 **α-gustducine** des récepteurs gustatifs (p 338)

L'IP_3 et le DAG comme seconds messagers

Par suite de la liaison de messagers - utilisant cette voie de transduction - a leur récepteur extracellulaire la sous unité a est libérée (comme celle de la protéine G v ci dessus) de l'heterotnmere de la **protéine G** et active la *phospholipase C* î (PLC-P) présente a la face interne de la membrane cellulaire **(Bl)** La PLC (3 scinde le phosphatidyl mositol 4 -5- diphosphate (**PIP_2**) contenu dans la couche interne de la membrane cellulaire en inositol 145 tnphosphate (?3) et en diacylgiycenne **(DAG)** qui en tant que seconds messagers parallèles ont des effets différents et coopèrent aussi en partie **(Bl)**

L IP_3 hydrophile atteint via le cytoplasme les sites de stockage du Ca^{2+} (surtout le RE p 36) ou il se lie aux canaux Ca^{2+} provoquant leur ouverture (B2) De ce fait le $\mathbf{Ca^{2+}}$ passe des sites de stockage dans le cytoplasme ou il peut constituer un *troisième messager* dans un grand nombre de fonctions cellulaires, notarn ment en interagissant avec les signaux AMPc dépendants Une majorité des effets du $Ça^{2*}$ sont modules par la *calmoduline* qui lie le $Ça^{2}$ (par ex v p 70)

Le **DAG** lipophile reste dans la membrane cellulaire ou il exerce deux fonctions

- Le DAG est transforme par la phospholipase A-2 (PLA 2) en *acide arachidomque* qui a son tour est metabohse en *etcosanoides* **(B3** et p 269)
- Le DAG active une *protéine kinase C* **(PKC a Kinase** C) celle ci est Ca^{2+} *dépendante* (d ou le C) du fait que le Ca^{2+} libère par 1 IP, (v ci des sus) est nécessaire a la translocation de la PKC du cytoplasme dans la couche intérieure de ld membrane cellulaire (B4) La PKC ainsi activée phosphoryle toute une série de protéines sur leurs restes serine ou threonine

Le PKC induit pdr ex une cascade de **phosphorylations** successives (torte amplificdtion du signal v ci dessus) aboutissant finalement a la phophorylation de la MAP (mitogen activated protein) **kmase** qui pénètre dans le noyau cellulaire et y active un facteur de transcnpt un Elk 1 Une autre protéine régulatrice des gènes NF KB est également libérée par ces processus de phosphc r\ la tion par la PKC De plus la PKC stimule 1 dntiport **NA^+/H** ce qui augmente le **pH cellulaire** si ndl important pour bon nombre d événements cellulaires

Les **messagers activant l'IP_3 et le DAG** sont L ıtre autres 1 acetylcholme (recep M M) 1 ADH = \ so pressme (recep V) 1 adrénaline et la noradren il ne (recep a) ld brddykinine ld CCK 1 endothehne la gastrme la glutamine (recep mGLLJ mGLU) la **GRP** 1 histamine (recep H) le leucotnene la neuro tensme 1 ocytocme diverses prostaglandines (n- ep FP TP $\mathbf{EP_1}$) la serotonme = 5 hydroxytryptan me (recep 5 HT_2) ld tachykinine le thromboxane A et (effet partiel) la TRH et la TSH

L'interruption de la chaîne de signaux est ici aussi due a 1 inactivation de la protéine G (hydrolyse du GTP) par 1 action des phospha tases (v ci dessus) et a la dégradation de 1 ?3

Récepteurs enzymes membranaires **des** messagers

Ces récepteurs agissent (sans 1 intervention de protéine G) avec leur domaine cytoplasmiquc en tant qu *enzyme* qui est activée par la liaison du messager au domaine extracellulaire du récepteur On peut les ranger comme suit en cinq classes

1. Récepteurs guanyl-cyclases qui transfor ment le GTP en **GMPc** second messager qui [a]

>

B. Diacylglycérol et inositol-1,4,5-triphosphate comme seconds messagers

Par ex. adrénaline (α1) histamine (H1) CCK, etc.

Liaison des messagers avec des récepteurs spécifiques

PIP$_2$ (phosphatidylinositol – 4,5 – diphosphate)

Seconds messagers

EEC

Membrane cellulaire

PIP$_2$

G$_q$

DAG

IP$_3$ (inositol – 4,5 – triphosphate)

DAG (diacylglycérol)

Phospholipase C-β

Cellule

1

Phospholipase A2

IP$_3$

Acide arachidonique

Réserve de Ca^{2+}

2

3

Protéine

4

Eicosanoïdes

Protéine kinase C

Calmoduline

Ca^{2+}

Ca^{2+}

Protéine-P

H^+

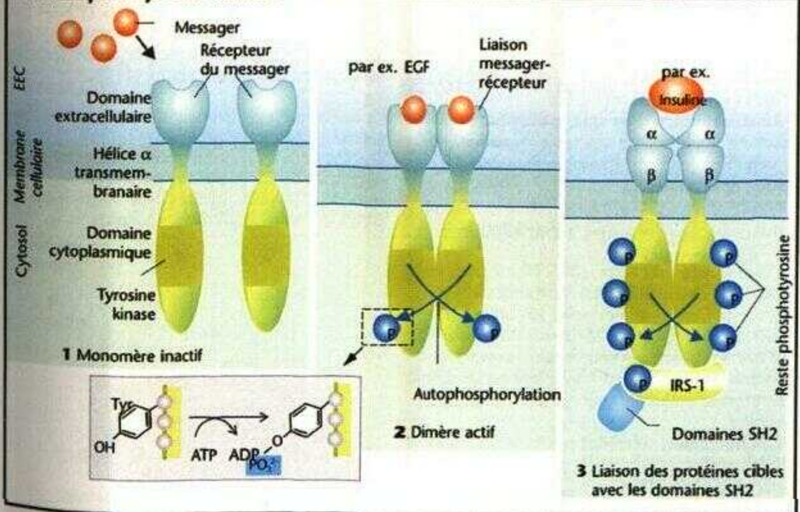
Na^+

GMPc ↑

pH ↑

Réponse cellulaire
Neurones, pancréas exocrine et endocrine, thrombocytes, foie, corticosurrénale, leucocytes, ovocytes, etc.

C. Récepteur tyrosine kinases



son tour, active **la protéine** kinase G (PKG) (v ci-dessus) **C'est, par ex** , le **récepteur de** *V atnopeptine*

2. **Récepteurs** tyrosine kiniises (C) qui phosphorylent des protéines sur les groupe ments OH des résidus tyrosine Parmi eux, on compte les récepteurs a 1 *insuline et* a de nombreux *facteurs de croissance* (growth factors) comme par ex E(pidermal)GF **PDGF,** N(erve)GF, F(ibroblast)GFs, H(epatocyte)GF, I(nsulm)GF 1

L information provenant de la fixation du messager est souvent transmise (pour *EGF* et *PDGF* par ex) grâce a la dnnensation des domaines extracellulaires des recep teurs (dimensdtion **Cl** => C2) et du fait que leurs domaines cytoplasmiques se phosphorylent mutuelle ment **(autophosphorylation**, C2) Dans d autres cas par ex pour 1 *mwlme* et 1 *IGF 1* le récepteur est déjà initiaiement un heterotetramere (a.p,) qui après son autophosphoryldtion phosphoryle une première pro teme *{insulin recepîor substrate 1 ÎRS 1)* celle ci active alors des protéines cibles possédant un domaine SH2 (C3)

3. Récepteurs sérine/thréonine kinases, par ex le *récepteur TGF fS*, qui agissent comme ceux du groupe 2, saut que la phosphorylation ne se fait pas sur des résidus tyrosine, mais, comme pour les kinases C (v ci dessus) sur les groupements OH des résidus senne ou threo mne des protéines cibles

4. Récepteurs associés aux tyrosine kinases caractérises par l'association du récepteur a une protéine (surtout de la *famille Src)* a activité tyrosine kinasique qui, alors seulement, phosphoryle le récepteur Les récepteurs de la *STH de* la *prolactine* de l'*érythropoïétine* et de nom breuses *cytokines* en font partie

5. Récepteurs tyrosine phosphates qui détachent le phosphate des restes tyrosine (par ex celui du recep CD45 intervenant dans l'ac tivation des cellules T)

Hormones à récepteurs intracellulaires

Les hormones steroides (p 270 rectangles jaunes), le calcitnol et les hormones thyroïdiennes ont en commun avec les autres hormones la *spécificité de la réponse cellulaire*, bien que le déroulement de la chaîne des reactions soit différent Elles traversent facilement la membrane cellulaire grâce a leur bonne *lipo solubilité*

Les **hormones stéroides** trouvent dans leurs cellules-cibles respectives la *protéine cytoplasmique de liaison* (D) Cette liaison provoque le détachement de protéines inhibitnces (appelées heat shock proteins, HSP) du récepteur, après quoi le *complexe hormone protéine receptrice (H R) migre* dans le *noyau cellulaire (translo cation)* ou il induit la transcription de certains gènes (induction) ou bien l'inhibe II s'ensuit une synthèse de protéines accrue (par ex Alp p 182) ou amoindrie qui sera alors responsable de la réponse cellulaire finale (D)

La triiodotyronine (T3, p 286 et s) et le **calcitriol** (p 292) se fixent a leur protéine réceptrice respective dans le noyau cellulaire *(récepteur nucléaire)* Les récepteurs des deux hormones sont des *facteurs de transcription actives par les hormones* et induisent, dans le cas du calcitnol notamment, la protéine de li n son du calcium qui est impliquée dans l'*absorp tion* intestinale *du* Ca^{2+} (p 262) D âpres des données récentes, les hormones steroides et le calcitnol pourraient aussi agir sur les fonctions cellulaires par voie *non genomique*

N0 comme molécule signal

Dans les *neurones mtrogenes* et dans *l'endothe hum*, le **N0** (monoxyde d'azote) est libère par l'activation de la **NO-synthétase** (NOS) neuio nale ou endotheliale par le complexe Ca^{2+}-c il modulme (E) Bien que le N0 n'ait qu une demi vie de quelques secondes, il diffuse si rapidement dans les cellules voisines (par ex de l'endothelium dans les cellules musculaires des vaisseaux) qu'il peut y activer la **guanylykv-clase cytoplasmique** qui transforme le GTP en GMPc (E) La **GMPc,** en tant que second mes sager, active la *protéine kinase G* **(PKG)** qui *diminue la [Ça²*]*, selon un processus encore mal connu ce qui provoque une *vasodilatation* (des artères coronaires, par ex)

La vasodilatation induite par le GMPc au niveau des **artères** profondes du **pénis** provoque 1 érection qui peut être thérapeutiquement prolongée par le fait qUL]d dégradation du GMPc peut être retardée par des inhihi teurs de la phosphodiesterdse type 5 spécifique du GMPc (par ex sildénafilcitrate = **Viagra***)

D. Mécanismes d'action des hormones stéroïdes

Hormone stéroïde (H)
EEC
Cellule
Récepteur cytoplasmique (R)
HSP
Complexe H-R
Translocation
Acides aminés (AA)
ATP
ARNt
ADN
ARNr
ARNt-AA
Translation
Transcription
ARNm
Noyau cellulaire
Ribosome
Protéine induite
Réponse cellulaire

E. NO comme molécule signal

Messager, par ex. acétylcholine
Récepteur
Canal Ca^{2+}
Membrane cellulaire
G_q
G_o
DAG
ouvrent
IP_3
Ca^{2+}
Calmoduline
PLC-β
PIP_2
Réservoir de Ca^{2+}
Complexe Ca^{2+}-calmoduline
Réservoir de Ca^{2+}
$[Ca^{2+}]$ ↓
?
Protéine kinase G
Diffusion
active
GTP
active
Guanylyl-cyclase cytoplasmique
NO
NO-synthétase
Arginine
O_2, NADPH
Citrulline
GMPc
Cellule 2 (par ex. cellule vasculaire)
EEC
Cellule 1 (par ex. cellule endothéliale)

Système hypothatamo-hypophysaire

Dans **l'hypothalamus,** 1 des signaux humoraux périphériques (par ex des hormones circulantes comme le cortisol) peuvent être commutes en etterences nerveuses et 2 des afferences nerveuses en messages endocriniens *(neurosecrétion)*

Le 1er type de transfert est possible notamment du fait que ! hypothalamus est voisin des **organes circumventriculaires** (OVLT [organum vasculosum laminde terim nalis] 1 emmenée médiane 1 organe subfomical la neurohypophyse) structures qui ne constituent pas de bar nere hemdto encéphalique de sorte que par ex les hormones peptidiques hydrophiles puissent dussi y parvenir

L hypothalamus est etroitement lie avec d'autres partie du SNC (p 330) II contrôle de nombreuses régulations végétatives, influence des fonctions encéphaliques supérieures par ses neuropeptides et montre de son côte, des dépendances vis-a vis du *rythme veille sommeil* (p 334) et *de facteurs psycho-émotionnels* Les situations de stress, par ex induisent (via la CRH et 1 ACTH, v ci dessous) une sécrétion de cortisol et peuvent empêcher le saignement menstruel de la femme

Neurosécrétion. Certains neurones de l'hypothalamus sont capables de synthétiser des hormones, de les intégrer dans des granules, de les transporter sous cette forme jusqu'aux terminaisons neuronales *(transport axoplasmique*, p 42) et les libérer *dans le sang* Ainsi l'ocytocine et l'ADH transitent des noyaux magnocellulaires de l'hypothalamus dans le lobe postérieur de 1 hypophyse (LPH), les libermes et les statmes (et aussi l'ADH) vers *Vemmence médiane* de l'hypothalamus (A) La *libération* des hormones dans le sang par *exoc)tose*, a partir des terminaisons nerveuses, se fait grâce aux *potentiels d action* Ici, comme lors de la libération des neurotransmetteurs (p 50 et s), le Ca^{2+} pénètre dans la terminaison nerveuse

Les **hormones du lobe postérieur de l'hypophyse (LPH),** c'est a dire l'hormone antidiuretique (= ADH = argmme-vasopressine) et l'ocytocine passent directement dans la *circulation générale* **L'ADH** freine l'élimination de l'eau par l'intermédiaire des récepteurs V_2 des *tubes collecteurs* rénaux (p 166) et exerce une *action vasoconstnctnce* en libérant 1 endothéline grâce aux récepteurs V_1 de l'endothelium (p 212 et s) Des neurones transporteurs d ADH aboutissent aussi a l'eminence médiane L ADH qui, la, est sécrétée et déversée dans le système porte (v ci dessous) contrôle, conjointement avec la CRH, la libération d'ACTH dans le lobe antérieur de l'hypophyse (LAH) Chez la femme, **l'ocytocine** agit sur la *motilite ute nne* (p 304 le nom de l'hormone provient du grec [oky tokos] = accélérant la naissance et n'a nen a voir avec 1 O_2) et stimule *Véjection du lait* lors de l'allaitement Ceci est dû a un réflexe neurohumoral induisant la sécrétion d'ocytocine (et de prolactine, p 303) sous 1 et fet de la succion du mamelon

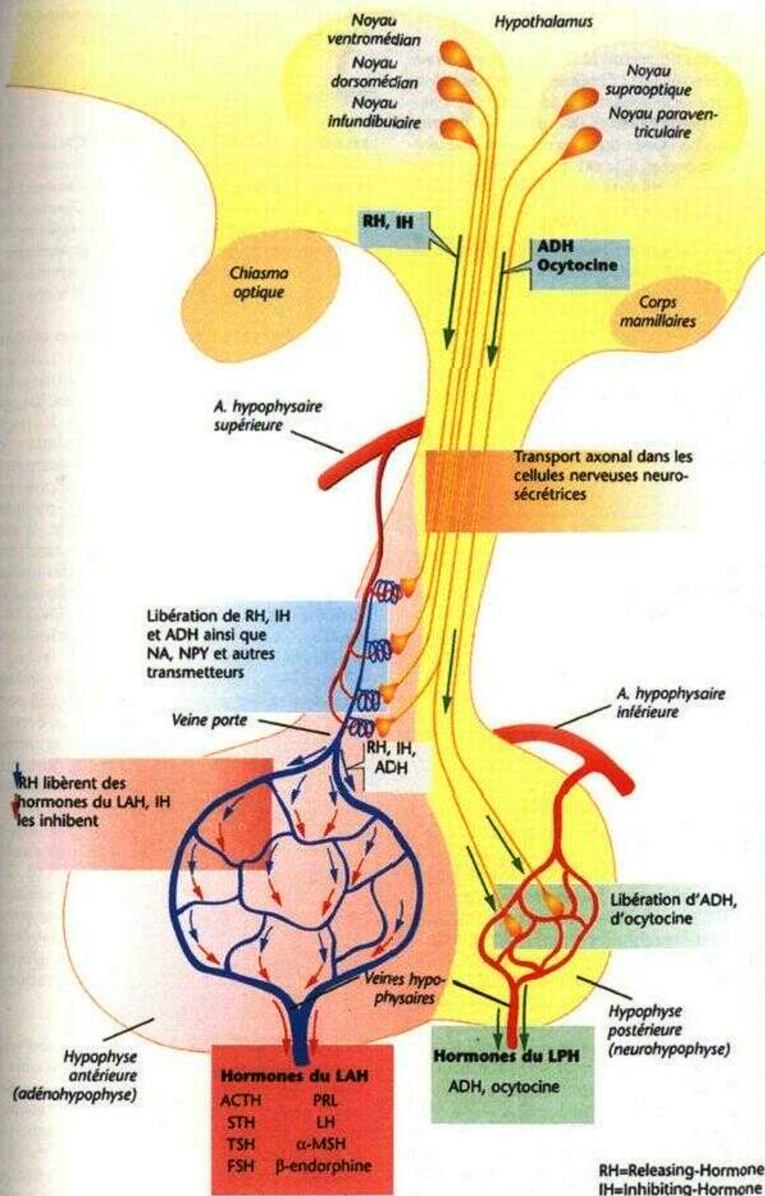
Les **libérines** ou *releasing hormones* **(RH)** pour le LAH (GnRH, TRH, SRH, CRH, p 270 et s) sont en premier lieu déversées dans un **système porte** a partir des neurones neurosecré teurs de l'hypothalamus et parviennent ainsi par une voie sanguine courte, au système capil laire du LAH ou elles provoquent la *libération des hormones du LAH* dans la circulation gen_ raie (A) La *sécrétion des RH est contrôlée* pir rétroaction négative (p 272) Pour quelques hormones du LAH, il existe aussi des statines ou *inhibiting hormones,* **IH** (SIH, PIH = dopa mine, p 270 et s)

Les libermes et les statmes ont respectivement une action stimulatnce et mhibitnce (par ex TRH et SIH p 270 et s) sur la sécrétion de plusieuis hormones du LAH Par ailleurs des hormones périphériques (notam ment pour les rétroactions p 272) comme 1 ADH et de nombreux **neurotransmetteurs** comme le neuro peptide Y la noradrenalme, la dopdmme (v ci dessus) le VIP et les opioïdes interviennent dans le contrôle des sécrétions du LAH

Le **LAH** est le lieu de sécrétion de quatre hor mones glandotropes, *ACTH TSH FSH* et *LH* ainsi que des hormones non glandotropes, *pio lacune* et *STH*

La sécrétion de *Vhormone de croissance* **STH** (hormone somatotrope = GH = growth hormone) est sous le contrôle de la GH RH, de la SIH et du IGF-1 (v ci-dessous) et stimule notamment la synthèse proteique *(effet anabolisant)* et la *crois sance du squelette* Ici, les *somatomedines* (facteurs de croissance d'origine hépatique) servent d'intermédiaires, par ex lors de 1 incorporation des sulfates dans le cartilage La somatomédine C (= insulin Ilke growth factor-l= IGF 1) inhibe la sécrétion de STH (rétroaction négative) Sans l'action des somatomedmes, la STH est lipo- et glycogenolytique

Le peptide précurseur de 1 ACTH est la *pro opiomélano corîine* **(POMC)** A partir de celle ci dérivent aussi (hors du LAH) la β endorphme qui d un rôle analgésique dans le SNC et immunomodulateur périphérique et 1 a MSH (hormone a melanostimulante = a-melanocortme) qui participe a la régulation pondérale par 1 hypothalamus (p 230) et stimule les melanocytes a la périphérie


A. Système hypothalamo-hypophysaire (schéma)
Noyau ventromédian
Noyau dorsomédian
Noyau infundibulaire
Hypothalamus
Noyau supraoptique
Noyau paraventriculaire
RH, IH
ADH
Ocytocine
Chiasma optique
Corps mamillaires
A. hypophysaire supérieure
Transport axonal dans les cellules nerveuses neuro-sécrétrices
Libération de RH, IH et ADH ainsi que NA, NPY et autres transmetteurs
A. hypophysaire inférieure
Veine porte
RH, IH, ADH
RH libèrent des hormones du LAH, IH les inhibent
Libération d'ADH, d'ocytocine
Veines hypophysaires
Hypophyse postérieure (neurohypophyse)
Hypophyse antérieure (adénohypophyse)
Hormones du LAH
ACTH
PRL
STH
LH
TSH
α-MSH
FSH
β-endorphine
Hormones du LPH
ADH, ocytocine
RH=Releasing-Hormone
IH=Inhibiting-Hormone

Métabolisme des glucides, hormones pancréatiques

Le glucose est le principal *support énergétique* du métabolisme chez 1 homme le cerveau et les erythrocytes sont totalement dépendants du glucose La **concentration du glucose** sanguin *(glycémie)* se trouve donc au centre du métabolisme énergétique Elle est fixée d une part par 1 *utilisation* du glucose et d autre part par la *production* du glucose

Les notions qui suivent sont importantes pour com prendre le métabolisme des glucides (A, C)
1 **Glycolyse** du sens strict du terme il s agit de la degrad ition anaerobie du glucose en lactose (p 72) Elle se pioduit dans les elythrocytes dans la médullaire rénale cl en partie dans le muscle squelettique (p 72) La degiadmon aérobie du glucose a lieu principale ment dans le SNC dans le muscle cardiaque et squelet tique et dans la plupart des autres organes
2 **Glycogenese** c est la foirnation de glyeogene a par tir du glucose (dans le foie et le muscle) La glycoge nese réalise le stockage du glucose et stabilise la glycémie Le glycogene ne peut être stocke dans le muscle que pour les besoins propres de celui ci
3 La **glycogenoivse** est 11 dégradation du glycogene en glucose c est donc 1 inverse de 2
4 La **gluconeogenese** (d ins le foie et le cortex rénal) est la synthèse de glucose a partir de substrats non glu cidiques notamment des acides immes (glutamme par ex) du lactate (provenant de la glycolyse anaérobie du muscle et de 1 erythiocyte) et du glycérol (provenant de la dégradation des lipides)
5 La **lipolyse** est la dégradation des lipides avec forma tion de glycerol et d acides gras libres
6 La lipogenese est la synthèse de lipides (stockes ensuite dans le tissu adipeux)

Les **îlots de Langerhans** du *pancréas* ont un rôle prépondérant dans le métabolisme des glucides On distingue trois *types de cellules A B et D* (p 273B) Les cellules A (ou a 25 % des cellules) produisent le *glucagon* les cellules B (ou p 60 % des cellules) produisent 1 *insuline,* et 10% sont les cellules D (ou S) secretnces de *somaîosîatme (SIH)* Ces hormones ont probablement une influence *paracrine* sur leur formation et leur sécrétion réciproques Les cellules insulaires de la tête du pancréas produisent en outre le *polypeptide pancreatique* dont la fonc tion physiologique est toutefois mal établie Ces hormones sont transportées a concentration ele vee vers le *foie* par la veine porte

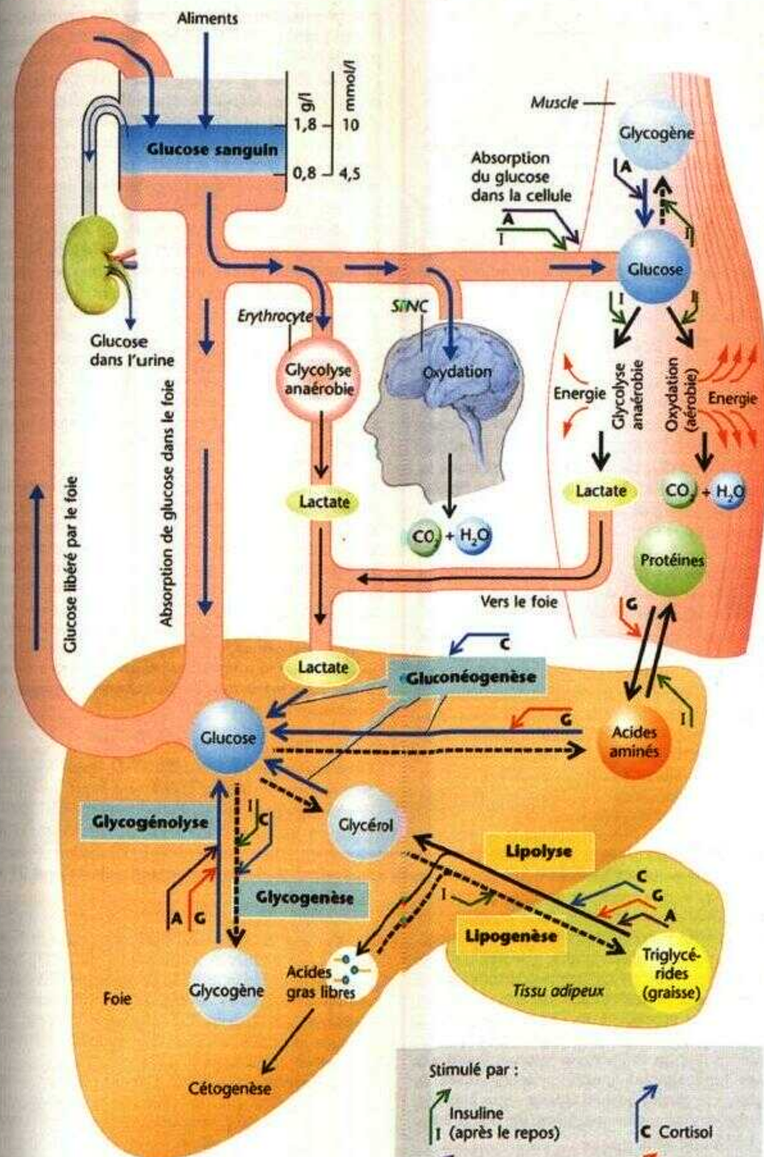
Les principales **fonctions des hormones pancréatiques** sont de 1) stocker les aliments ingères sous forme de glycogene et de graisse (insuline) 2) mobiliser a nouveau les reserves énergétiques pendant le jeune ou le travail en situation de stress, été (glucagon, adrénaline) 3) maintenir ainsi la glycémie constante (A) et 4) stimuler la croissance

Insuline

Formation 1 insuline est un *peptide* (6 kDa) constitue de 51 acides aminés Elle est formée par élimination de la chaîne C de la *proinsulint* (84 acides aminés) qui elle même est scindée a partir d une *prepromsulin* Elle contient 2 chaînes peptidiques (A et B) reliées entre elles par des ponts disulfures **Dégradation** la demi vie de 1 insuline est d environ 5 a 8 minutes elle est principalement dégradée dans te foie et le rein

Le principal stimulus de la **sécrétion d'insuline** qui se fait de manière *puisante* est une *augmentation de la glycémie* **(B** a droite) Les étapes de la sécrétion d insuline sont les sui vantes ↑ du glucose plasmatique ⇒ ↑ du glu cose dans la cellule B => î oxydation du glucose ⇒ î de 1 ATP cellulaire =» fermetun des canaux K ATP dépendants => depolans ı tion ⇒ ouverture des canaux Ça + potentiel dépendants => î Ca^{2+} dans la cellule L aug mentation du Ça provoque (a) une CTOC)(O» de 1 insuline et (b) une reouverture des canau\ K (par rétroaction négative) La sécrétion d ın suline est principalement **stimulée** *lors de la digestion* aussi bien par les fibres vagales *choli nergiques* que par la *gasînne* la *secretine* le *G1P* (p 234) et le *OLP 1* (glucagon like related peptide = enteroglucagon) qui est scinde a partir du proglucagon entenque Par ailleurs certains *acides aminés* (surtout la leucine et 1 argmine) les *acides gras libres* et une série d hormones hypophysaires ainsi que quelques hormones steroides provoquent une augmentation de 11 sécrétion d insuline La sécrétion d insuline esl **inhibée** par 1 *adrénaline* et la *noradrenalim* (récepteurs α_2 A, **B)** ainsi que par SIH (p 273 B) et le neuropeptide *galanme* Par exemple une glycémie trop taible (jeune activité corpo relie intense et prolongée) sera enregistrée pa le SNC (chemorecepteurs sensibles au glucose) et entraînera par voie réflexe une activation du système sympathique

Le **récepteur a l'insuline** est un hétérotétramère (a.P) compose de deux sous unîtes a extracellulaires qui lient 1 hormone et de deux sous unîtes [3 transmembra naires qui en tant que *récepteur tvrosıne kinase* el apies leur autophosphorylation fixent et phosphorylent le *substrat récepteur de i insuline î* (1RS 1) Puis a soi tour 1RS 1 phosphoryle des protéines intracellulaire possédant un domaine **SH_2** et qui transmettent le signal (p 277 C3)


A. Métabolisme du glucose (vue d'ensemble simplifiée)
Aliments
g/l
mmol/l
1,8
10
0,8
4,5
Glucose sanguin
Glucose
dans l'urine
Glucose libéré par le foie
Absorption de glucose dans le foie
Erythrocyte
Glycolyse
anaérobie
Lactate
SNC
Oxydation
Muscle
Glycogène
Absorption
du glucose
dans la cellule
Glucose
Energie
Glycolyse
anaérobie
Oxydation
(aérobie)
Energie
Lactate
Protéines
Vers le foie
Lactate
Gluconéogenèse
Glucose
Acides
aminés
Glycogénolyse
Glycérol
Lipolyse
Glycogenèse
Lipogenèse
Triglycérides
(graisse)
Tissu adipeux
Foie
Glycogène
Acides
gras libres
Cétogenèse
Stimulé par :
Insuline
I (après le repos)
C Cortisol
Adrénaline (excercice,
A travail etc.)
Glucagon
G (faim)

Action **de l'insuline** (A, **B,** C) L'insuline a une action *hypoglycemianîe anabolique* et *hpoge-mque* et assure le *stockage du glucose* principalement dans le foie La, elle *active* des enzymes qui stimulent la glycolyse et la glycogenese et *réprime* celles qui sont impliquées dans la gluconéogenèse L'insuline augmente aussi l'implantation du transporteur GLU-4 dans la membrane des cellules des muscles squelettiques Tous ces processus *réduisent* la glycémie (augmentée après les repas) Environ 2/3 du glucose absorbe dans l'intestin en penode postprandiale sont temporairement stockes par ce moyen de manière a pouvoir être remobilises (par le glucagon) durant les phases mterdigestives Ceci assure avant tout au SNC, qui est fortement dépendant du glucose un apport suffisant en glucose relativement peu dépendant des prises alimentaires L insuline assure également le *stockage des acides aminés* sous forme de protéines *(anabohsme)* principalement dans le muscle squelettique stimule la *croissance* influence le *métabolisme des lipides* (p 257 D) ainsi que la *distribution du* K^+ dans 1 organisme (p 180)

Un **excès d'insuline** se traduit par une **hypoglycémie** qui pour des valeurs < a environ 2 mmol/1 (< 0 35 g/1) entraîne une déficience de substrat énergétique du cerveau (avec possibilité de *coma)* pouvant aboutir au *choc hypoglycémique*

Un apport excessif de glucides **(surcharge adipeuse)** dépasse la capacité de stockage en glycogene **si** bien que le foie transforme le glucose en acides gras qui sont convoyés vers le tissu adipeux sous forme de *tryglycérides* (p 257 D)

Le **diabète sucre (diabètes mellitus** = DM) peut être cause par un manque d insuline **(type 1** ou **DID** = diabète insulino dépendant) ou par une réduction de 1 efficacité de 1 insuline **(type II** ou **DNID** = diabète non insuline dépendant en partie avec une insulinemie augmentée) II est caractérise par une augmentation de la concentration du sang en glucose *(hypergl\cemie)* pouvant conduire a Id *glucosurie* (p 158) Déplus la hpolyse (p 257 D) n est plus mhibée ce qui signifie qu une grande quantité d *acides gras* est libérée Bien qu une partie de ceux ci puisse être utilisée pour la production d énergie via 1 acetyl CoA les autres produisent de 1 acide acétique et à partir de la de 1 acide p oxybutynque *{acidose metabohque*[1] p 142) et de 1 acétone *(cetose)* Puisque la synthèse hépatique des lipides est indépendante de 1 insuline une grande quantité d acides gras libres est disponible et s accumule sous forme de triglycérides dans le foie *(foie gras)*

Glucagon/ somatostatine, somatotropine

Le glucagon des cellules A est un peptide de 29 acides aminés, forme a partir du *progluca-gon* (= glicentine), stocké dans des *granules* et libère par *exocytose* La **sécrétion** est *stimulée* par les acides aminés des protéines alimentaires (surtout l'alamne et l'arginine) par 1 hypog]\cemie (jeûne activité corporelle prolongée **BJ** ainsi que par une excitation du sympathique (via les β_2**-récepteurs** A) A l'inverse le glucose et SIH inhibent la sécrétion (p 273 **B)** clé même qu une augmentation du taux des acides gras libres plasmatiques

L'action du glucagon (A, **B,** C) s exerce par 1 intermédiaire de 1 AMPc (p 274) et est en grande partie antagoniste de l'insuline Elit consiste principalement a maintenir une glycemie constante durant les périodes entre les repas ou de forte consommation de glucose et ainsi assurer 1 approvisionnement en énergie Le but est atteint par (a) une augmentation de la gluconeogenese a partir du lactate des acides amints (dégradation des protéines = catabolisme) et du glycerol (provenant de la hpolyse)

Une augmentation de la concentration plasmatique ui **acides aminés (AA)** stimule la sécrétion d insuline ci. qui en 1 absence d apport simultané de glucose aboutirait a une *hypoglycémie* Celle ci est contrecarrée p 11 une libération de glucagon (hyperglycemiant) pro\(quee également par les AA De plus le glucagon sli mule la gluconéogenèse d partir des AA ainsi CLS derniers alimentent en partie le *métabolisme energétique* Si par ex un patient reçoit une perfusion d AA pour stimuler la synthèse proteique il faut *en même temps* lui administrer du *glucose* pour empêcher la combustion de ces AA

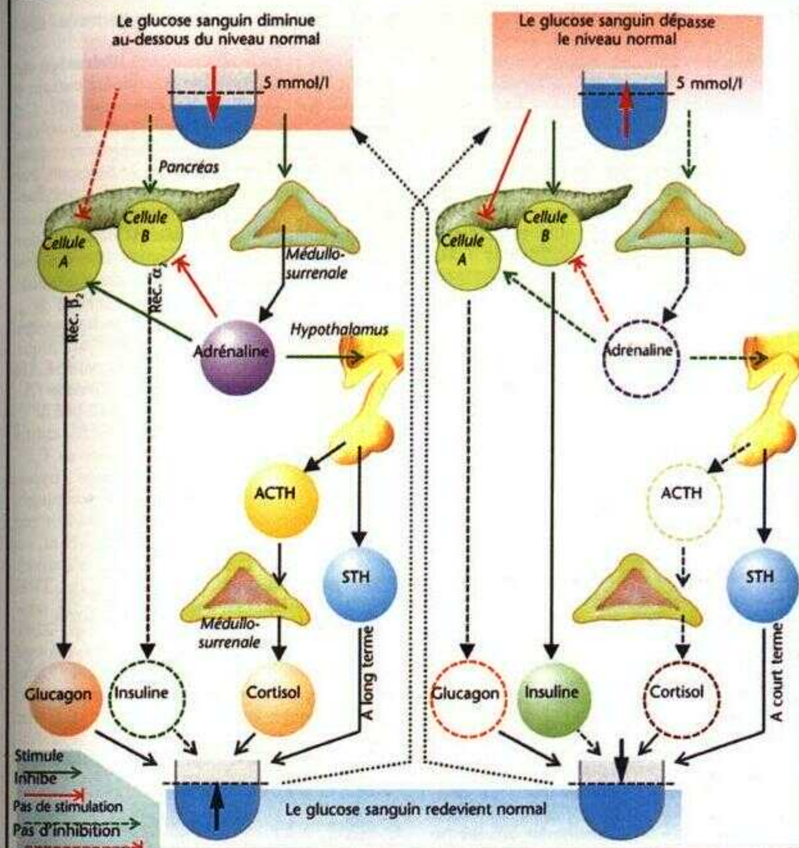
La **somatostatine** des cellules D (avec 14 AA SIH-14) est libérée (comme l'insuline) lors d une augmentation de la concentration plasmatique en glucose et en arginine (donc après le repas) et inhibe par la suite la sécrétion d insuline par voie *paracnne* (récepteurs G) (p 273 B)

En outre la SIH inhibe non seulement la sécrétion digastnne (stimulatnce de Id digestion) (p 243 B3) mais interrompt également le stockage des nutriments induit par 1 insuline La SJH inhibe aussi la sécrétion du glucagon (p 273 B) Lors d un manque de glucose cet effet est supprime par la sécrétion de catecholamines qui *diminue* la libération de Id SIH

La **somatotropine (STH, GH)** agit a court terme comme 1 insuline (par 1 intermédiaire de la sornatonicdîne p 280) A long terme elle est hyperglycemiante ce qui stimule la croissance

L influence des **glucocorticoides** sur le metabohsme des glucides (C) est expliquée plus en detaii p 296

B. Régulation hormonale de la glycémie



C. Action des hormones sur le métabolisme des glucides et des lipides

Hormone / **Fonction**	Insuline	Glucagon	Adrénaline	Cortisol
Fonction	Satiété ← Tampon	→ Faim	Alarme, travail	Disponibilité
Glucose				
Absorption dans la cellule	+ Muscle, tissu adipeux		+ Muscle	– Muscle, tissu adipeux
Glycolyse	+	–	+	–
Gluconéogenèse (foie)	–	+	+	+
Glycogène Formation ← → Dégradation	Foie, muscle ←	Foie →	Foie, muscle →	Foie ←
Lipides Formation ← → Dégradation	Foie, tissu adipeux ←	Tissu adipeux →	Tissu adipeux →	Tissu adipeux →

Hormones thyroïdiennes

La **glande thyroïde** est formée de *follicules* arrondis (de 50 *à* 500 *}vm* de diamètre) dont les cellules produisent les deux hormones thyroidiennes la *th\ toxine* (T, tetralodothyronine) et la *trnodoth\ronine* (T_3) T., et T_4 sont stockées dans le *(olloidi* des follicules (A, **Bl)** ou elles se *lient à* une glycoproteine la *thyroglobuline* (B2) La synthèse et la libération de T, et T_4 sont contrôlées par 1 axe thyrolibenne **(TRH)** thyréostimuline **(TSH)** (A p 270 et s) T_3/T_4 agissent sur la croissance et la maturation mais aussi de diverses façons sur le métabolisme de 1 organisme

Par ailleurs les cellules parafolliculaires **ou** *cellules C* synthétisent la *calcitomne* (p 292)

La **thyroglobuline** (660 kDa) est synthétisée dans les nbosomes des cellules thyroïdiennes puis migre dans 1 appareil de Golgi ou elle se lie aux glucides En même temps elle est intégrée dans des vésicules puis libérée dans le colloïde par *exocytose* **(Bl** et v p 30)

La cellule thyroïdienne prélevé a partir du sang 1 **iode** nécessaire a la synthèse hormonale sous forme d lodure (I) par un symport 2 Na^+ 1 (NIS transport *actif* secondaire) et 1 enrichit 25 fois environ (B2) La *TSH stimule* (via 1 AMPc) cette absorption basolaterale de 1 en augmentant sa capacité de transport (enrichissement en 1 jusqu a 250 fois) tandis que d autres anions (par ex dans 1 ordre d efficacité C10, SCN NO_2) 1 *inhibent* par compétition

Pour la synthèse **des hormones** 1 ion 1 est continuellement extrait a partir du stock intracellulaire de 1 *(pool ! }* et *oxydé* par 1 intermediaire de la *th\ reoperoxydase* (TPO) au niveau des microvillosites de la membrane du cote du colloïde en 1 élémentaire qui a 1 aide de la même enzyme réagit avec environ 20 des 144 résidus tyrosme de la thyroglobuline (C) Par ce procède le groupement phénol des résidus tyrosil est iode en position 3 et/ou 5 si bien que la chaîne proteique contient maintenant des *residus dnodot\rosine (DIT)* ou *monoiodotvrosine (MIT)* Les étapes de cette synthèse sont *activees* par la *TSH* (via IP_3) et *inhibées* par le thiouracile le thiocyanate le glutathion et d'autres substances réductrices La structure de la thyroglobuline est telle que les résidus de tyrosme iodes (restant dans le colloïde) peuvent s'unir les uns les autres ainsi le groupement phénol d un DIT ou (MIT) va se *coupler* avec un autre DIT par une liaison ether de telle manière que la chaîne de thyroglobuline va devenir une *tétraiodothyronine* et (pour un degré moindre) une *truodothyromne* (C) Ce sont les **formes de stockage** des hormones thyroidiennes T_4 et T_3

La *TSH stimule* également la **libération d** **T, et T_3** la thyroglobuline du colloïde entrant nouveau dans la cellule par *endoi\tose* **(B3,** C Ces vésicules fusionnent avec les lysosome primaires pour former des *phagol\sosomes* dar lesquels la thyroglobuline est hydrolysee pa des proteases Par ce moyen T_4 et T sont libe rées (env 0 2 et 1 3 mol/mol de thyroglobuline et rejoignent le flux sanguin (B3) ou 1 1 de MIT et DIT qui sont également libérées es scinde par une desiodase et redevient disponib pour une resynthese hormonale

Régulation de la sécrétion des hormone thyroïdiennes. La **TRH** hypothalamiqu (p 280) *stimule* la sécrétion de TSH par le LA alors que la **somatostatme (SIH)** 1 *inhibe* (A p 270) L effet de la TRH est modifie par la T plasmatique Pour ceci comme dans les autre cellules cibles la T_4 doit être désiodée en T.,5 La T, inhibe la sécrétion de TRH dans 1 hypo thalamus et diminue la densité des récepteur hypophysaires a la TRH ce qui se traduit pa une diminution de la libération de TSH et e conséquence de T_3 et T_4 (rétroaction négative Chez le nouveau-né la sécrétion de TR semble être stimulée par voie nerveuse sou l'effet du froid (thermorégulation p 224 L'heterodimere **TSH** (26 kDa) qui est form d'une sous unité a (identique a celle de LS de FSH) et d une sous unité (3 contrôle *toute les fondions de la glande th\roide* c est a dir l'absorption de 1 iode la synthèse et la libéra non de T_3 et T_4 (A-C) ainsi que la perfusion e le développement de la glande

Un **goitre** est une *hypertrophie* diffuse ou sous form de nodosités *de la thyroïde* La cause d un goitre diffu peut être par ex un *manque d iode* qui entraîne u déficit en T et T_4 celui ci provoque notamment un augmentation de la sécrétion de TSH Une augmenta tion chronique de TSH conduit d un goitre car les ce lules folliculaires se multiplient sous son influenc *(goitre hyperplasique)* La synthèse de T_3 et T_4 aug mente alors et peut normaliser la concentration san guine de cette hormone *euthyroïdie* Souvent un t goitre persiste même quand 1 agent goitngene a dispar (par ex le déficit en iode)

Un déficit en T_3 et T_4 **(hypothyroidie)** peut appa raitre quand la thyroïde hypertrophiée ne peut plus fou nir suffisamment de T_3 et T_4 *goitre hypothyroidiqu* Ce dernier se forme aussi lors de perturbations congen taies dans la synthèse de T et T, (v ci dessous) d un destruction inflammatoire de la thyroïde etc

Dans 1 **hyperthyroidie** une tumeur de la thyroïd (nodule sécrétant) ou un goitre diffus (dans la *maladi de Basedow*) produit trop de T_3 et T_4 indépendammen de la TSH Dans ce cas un *auto anticorps des recep*

A. Hormones thyroïdiennes (vue d'ensemble)

SIH
LAH
TSH
Thyréocytes
Capillaire sanguin
Colloïde
Thyroïde
(voir B.)
Absorption d'iode, synthèse et libération des hormones
T_4 Thyroxine (tétra-iodo-thyronine)
5' – déiodase
T_3 Triiodothyronine
Métabolisme, croissance, maturation, etc.

B. Synthèse et sécrétion des hormones

1 Synthèse de la thyréoglobuline

Acides aminés
Glucides
Peptides
Vésicules thyréoglobuline
Thyréoglobuline
Exocytose
Ribosomes
Réticulum endoplasmique
Appareil de Golgi
Capillaire sanguin
Cellule thyroïdienne (thyréocyte)
Colloïde

2 Absorption d'iode, synthèse et stockage des hormones

SCN^-
ClO_4^-
NO_2^-
I^-
Symport Na^+
Na^+
TSH
Pool I^-
Thyréo-peroxydase
Synthèse de T_3 et T_4 (voir **C**)
T_4 T_3
Stockage de T_3 et T_4 (liées à la thyréoglobuline)

3 Sécrétion hormonale

Lysosomes primaires contenant des protéases
TSH
Endocytose
Fusion
T_4
T_3
Scission de la thyréoglobuline
I^-
Déiodase
MIT, DIT

teurs TSH se lie à ceux-ci et agit comme la TSH **en** stimulant la production et la sécrétion de $\mathbf{T_3}$ et $\mathbf{T_4}$.

Transport de $\mathbf{T_3}$ et T,. T_3 et $\mathbf{T_4}$ se trouvent dans le plasma dans un rapport de 1/40 et y sont liées à > 99%, du fait de leur faible solubilité, à trois protéines différentes (affinité plus marquée pour T) : 1) une *globuline fixant la thyroxine* (thyroxin binding globulin = TBG) qui transporte les 2/3 de T_4; 2) *une préalbumine fixant la thyroxine* (thyroxin binding prealbumihe = TBPA) qui transporte le reste de T_4, conjointement avec 3) une *albumine sérique.* Des traces (env. 0,33 %) de T_3 et T_4 libres circulent dans le sang, mais constituent néanmoins la forme active au niveau des cellules cibles. Certains médicaments libèrent T_3 et T_4 de leur liaison protéique et augmentent ainsi le taux plasmatique des hormones libres.

Efficacité de $\mathbf{T_3}$ et $\mathbf{T_4}$. T_3 est 3 à 8 fois plus active que T_4 et agit plus rapidement (T_3 a une demi-vie de 1 jour, celle de T, est de 7 jours). La T_3 circulante ne provient que pour 20 % de la thyroïde, 80% sont produits dans le foie, les reins et dans toutes les cellules cibles par déiodation de T_4. La **conversion de $\mathbf{T_4}$ en $\mathbf{T_3}$** est catalysée par une **5'-désiodase** microsomale qui libère l'iode en position 5' de l'anneau externe (C). C'est pourquoi $\mathbf{T_3}$ est considérée comme la forme hormonale active, alors que $\mathbf{T_4}$ représente la forme de *stockage dans le plasma.*

Si, par contre, l'iode est enlevé sur l'anneau interne (par une 5'-désiodase), la T_4 est transformée en une **reverse $\mathbf{T_3}$ ($\mathbf{rT_3}$)** inactive. Normalement, la production de T_3 et rT_3 en périphérie est du même ordre de grandeur (env. 25 **µg/j).** La formation de T diminue (économie d'énergie) et celle de rT_3 augmente durant le *jeûne,* du fait de l'inhibition de la 5'-désiodase. Cependant, la 5'-désiodase hypophysaire (v. ci-dessus) n'est pas inhibée, si bien que la libération de TSH (non souhaitable dans ce cas) par rétroaction négative ne s'effectue pas.

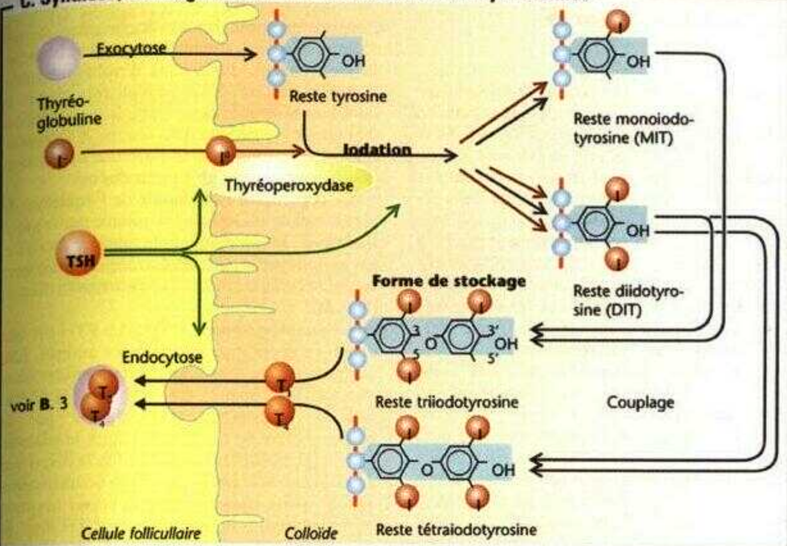
Les **récepteurs** aux T_3 et T_4 sont des *facteurs de transcription* (de type a et p) *sensibles aux hormones.* Ils sont situés dans le *noyau cellulaire* où le complexe hormone-récepteur se lie à la protéine régulatrice de gènes spécifique dont ils influencent la transcription.

Les effets **de $\mathbf{T_3}$** et $\mathbf{T_4}$ sont multiples, mais portent surtout sur le *métabolisme intermédiaire.* Ceci implique une augmentation du nombre des *mitochondries* comme celui des crêtes mitochondriales, une augmentation de l'expression de la *Na^+-K^+-ATPase*, une influence sur le *métabolisme du cholestérol,* etc. De cette manière, $\mathbf{T_3}$ augmente en général la *consommation d'O* au cours d'un **accroissement de la dépense énergétique** et favorise ainsi la *production de chaleur.* Celle-ci est augmentée du fait que T stimule l'expression de la thermogénine dans la graisse brune (p. 222). T_3 influence en outre *î'efficacité d'autres hormones.* Par exemple, lors d'une hypothyroïdie, l'insuline, le glucagon, la STH et l'adrénaline perdent leurs effets stimulateurs sur les échanges énergétiques. Au contraire, lors d'une hyperthyroïdie, la sensibilité à l'adrénaline augmente (notamment fréquence cardiaque accrue), probablement parce que la T stimule la synthèse de p-adrénorécepteurs. La T., stimule également la *croissance* et la *matuiation,* en particulier du cerveau et des os.

Un manque d'hormones thyroïdiennes chez le *nouveau-né* entraîne ainsi un retard de la croissance et de la maturation (par ex. *nanisme* et *ralentissement du de\eîoppement sexuel)* et des troubles du SNC *(déficience intellectuelle, convulsions,* etc.) : **crétinisme** Un traitement par des hormones thyroïdiennes durant les six premiers mois de la vie peut empêcher, en partie, F dpparition des troubles

Métabolisme de l'iode (D). L'iode circure dans le *sang* sous trois formes : 1) iode inorganique I^- (2-10 u.g/1), 2) iode organique non hormonal (traces) sous forme de thyroglobuline iodée, MIT et DIT, et 3) iode combiné à T_3 et T_4 (35 à 80 u.g d'iode/1) qui, elles-mêmes sont liées aux protéines plasmatiques (v. ci-dessus) : «protein bound iodine» *(PBI).* 90% de ce dernier sont inclus dans la $\mathbf{T_4}$, fraction encore appelée «butanoi-extractable iodine» *(BEI).* Les *besoins quotidiens* en iode sont d'environ 150 u.g (de 250 à 500 uig en cas de fièvre et d'hyperfonctionnement de la thyroïde). L'iode excrété (D) doit être remplacé par un **apport alimentaire.** Le sel marin (et par conséquent les animaux marins) et les céréales provenant de terrains riches en iode en contiennent beaucoup. Un manque d'iode dans l'alimentation peut être compensé par une *adjonction d'iode* dans le sel de cuisine. Le *lait maternel* contient de l'iode et les femmes allaitantes ont un besoin accru en iode (env. 200 u,g/j).

C. Synthèse, stockage et mobilisation des hormones thyroïdiennes



D. Equilibre de l'iode

Sang

2-10 µg/l I^-
1-2 µg/l T_3
35-38 µg/l T_4

Liquide extra-cellulaire (LEC)

Stock de T_4
500 µg

Absorption d'iode
150 µg/jour
(varie fortement)

10-15 µg/jour

T_4-glucuronide
T_3-sulfate

Foie

Thyroïde

Concentration totale en iode
5000 – 7000 µg

Les pertes d'I^- augmentent pendant l'allaitement (lait riche en iode)

Rein

Excrétion fécale (augmente en cas de diarrhées) **10 µg/jour**

Excrétion urinaire (augmente lors d'une protéinurie)
150 µg/j

Équilibre du calcium et du phosphate

Le **calcium,** principalement sa forme ionisée (Ça24') joue un rôle important dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires (p. 36, 62 et ss., 192 et 276). Le calcium représente 2% du poids corporel dont 99 % se retrouvent dans le squelette et 1 % sous forme dissoute dans les liquides corporels. La concentration 'du **calcium total** dans le sérum est normalement de 2, / *à 2,6 mmol/l.* Environ 60% du calcium total sont filtrés librement, dont 4/5 sous forme de **Ça2* ionisé** libre (**1,1-1,3 mmol/l)** et 1/5 sous *forme complexée.* Les 40% du calcium sérique restants sont **liés à des protéines,** surtout à l'albumine et, ainsi, non filtrables (p. 178). Cette liaison avec les protéines augmente parallèlement avec le pH sanguin, dont l'élévation accroît le nombre de sites de liaison disponibles. De ce fait, le *Ça2* ionisé diminue lors d'une alcalose* et augmente lors d'acidose (d'env. 0,21 mmol/l de Ca^{2+} par unité de pH). Ainsi, *Yalcalose* (due à l'hyperventilation par ex.) peut entraîner une *tétanie,* de même façon qu'une hypocalcémie.

Pour maintenir le bon **équilibre du calcium** (A), les entrées de Ca^{2+} doivent contrebalancer ses sorties. *'L'entrée de Ca^{2+}* est d'environ 12-35 mmol/j (1 mmol = 2 méq = 40 mg). Le lait, les fromages, les œufs et l'eau «dure» sont riches en Ca^{2+}. Dans un bilan équilibré, la plus grande partie du Ca^{2+} ingéré est éliminée par les *selles,* le reste par l'urine (p. 178), alors que jusqu'à 90% du Ca^{2+} alimentaire sont reabsorbés dans l'intestin lors d'un déficit en Ca^{2+} (A et v.p.262).

Pendant la grossesse et **l'allaitement,** le besoin de Ca^{2+} est accru car celui-ci est absorbé par l'enfant, par l'intermédiaire du placenta (env. 625 mmol) ou du lait maternel (jusqu'à 2000 mmol), et intégré dans son squelette. C'est pourquoi un *déficit en Ca^{2+} est* souvent observé pendant et après une grossesse.

L'équilibre du **phosphate** est étroitement lié à celui du calcium, mais il est moins strictement régulé que ce dernier. L'entrée quotidienne de phosphate est d'environ 1,4 g, dont 0,9 g en moyenne sont absorbés et sont aussi à nouveau excrétés par les rems (p. 178). La **concentration** sérique du **phosphate** est normalement de 0,8 à 1,4 mmol/l.

Les **sels de phosphate de calcium** sont *très peu solubles.* Si le produit, concentration de Ca^{2+} par concentration de phosphate dépasse une certaine valeur *(produit de solubilité),* le phosphate de calcium *précipite,* ou bien, dans l'organisme vivant, les sels de phosphate de calcium se déposent, essentiellement dans les *os* et le cas échéant, aussi dans d'autres organes L'administration de phosphate fait chuter la concentration sérique de Ca^{2+} car du phosphate de calcium se dépose dans les os. À l'inverse, une hypophosphatémie entraîne une hypercalcémie (libération de Ca^{2+} à partir des os).

La **régulation hormonale** de l'équilibre du calcium et du phosphate est assurée par la *pai athormone,* le *calcitriol* et, de manière moindre par la *calcilonine.* Elles agissent principalement sur *trois organes : l'intestin,* les *reins* et les 01 **(BetD).**

La **parathormone (PTH).** La PTH est une hormone peptidique de 84 acides aminés. Elle est formée dans les *glandes parathyroïdes* (corpuscules épithéliaux). La synthèse et la libération de l'hormone sont réglées par la concentration de *Ca^{2+} ionisé* dans le plasma, pour lequel les cellules de la glande disposent de *chémorécepteurs* (p. 36). Si la concentration de Ca^{2+} chute en-dessous de sa valeur normale *(hypocalcémie),* la libération de PTH dans le sang augmente et inversement **(D, à gauche)** Les **effets de la PTH** tendent tous à élever la calcémie (préalablement abaissée) (D) : 11) Dans les os, les ostéoclastes sont activés (v ci-dessous), d'où une *résorption osseuse* avec libération de Ca^{2+} (et de phosphate). (2) La PTH stimule la dernière étape rénale de la synthèse du calcitriol qui, ensuite, favorise l'absorption de Ça2* au niveau **intestinal** (v. ci-dessous). (3) La PTH *augmente* la synthèse du calcitriol au niveau **rénal,** de même que la *réabsorption de Ca^{2+}* qui est rendue nécessaire par l'afflux de Ca^{2+} consécutif à (1) et (2). De plus, la PTH inhibe la réabsorption de phosphate (p. 178) L'hypophosphatémie ainsi obtenue stimule la libération de Ca^{2+} à partir des os et empêche la précipitation de Ca^{2+}–phosphate dans les tissus (produit de solubilité ; v. ci-dessus).

Un déficit ou une inactivité de la PTH (*hypo-et pseudo-hypoparathyroïdisme*) provoquent une **hypocalcémie** (instabilité du potentiel de repos -» crampes . *tétanie*) et un déficit secondaire en calcitriol, tandis qu'un excès de PTH (*hyperparathyroïdisme*) ou une ostéolyse maligne perturbent la régulation de Ca^{2+} et se traduisent par une **hypercalcémie** qui. lors d'épisodes prolonges peut provoquer une calcification (rems, etc) et si [C\i +] > 3,5 mmol/l, un coma, une insuffisance rénale et îles troubles du rythme cardiaque.

La (thyréo)calcitonine (**CT**) est également une hormone peptidique (32 acides aminés) synthétisée dans les cellules parafolliculaires ou *cellules C de la thyroide* qui possèdent également des chémorécepteurs au Ca^{2+} (p. 36). Une hypercalcémie augmente consideiablement la concentration plasmatique en CT (D, à ▶

A. Équilibre du calcium

Lait, fromages, œufs et eau « dure »

Apport de calcium
20 (12–35) mmol/jour*

Ca

Besoins en calcium accrus pendant la grossesse et l'allaitement

99 % du calcium de l'organisme

Ca

Os

env. 1 mmol/jour

Liquide extra-cellulaire

env. 3 mmol/jour

Rein

Pertes de calcium **Dans les fèces**
18 mmol/jour
(Pour une absorption de 20 mmol/jour)

Dans l'urine
2 mmol/jour

* 1 mmol Ca^{2+} = 2 meq Ca^{2+} = 40 mg Ca^{2+}

B. Influences sur la concentration de Ca^{2+} dans le sang

Hormones **Organes**

Parathormone

Augmentent

Calcitrol

1,25 mmol/l

Diminue

Calcitonine

Ca^{2+} *Intestin*

Ca^{2+} *Os*

Ca^{2+} *Rein*

Concentration du Ca^{2+} (ionisé) dans le sang

C. Formation du calcitriol

Rayons UV

7-déhydrocholestérol

Provitamine D

dans la peau

Cholécalciférol (calciol)

Cholécalciférol (vitamine D_3) dans les aliments

Foie

25-OH-cholécalciférol (calcidiol)

Rein

24,25-$(OH)_2$–cholécalciférol (composé inactif)

Calcitriol
1α, 25-$(OH)_2$-cholécalciférol (composé actif)

droite) pour une [Ça2*] < 2 mmol/1 le taux de CT n est plus décelable La CT diminue le taux sénque de $Ça^2$ (préalablement élevé) principalement par son action sur les os Elle y inhibe 1 *ci tivite stéoclasique* stimulée par la PTH ce qui entraîne (du moins temporairement) une augmentation de 1 absorption de Ca^{2+} par les os (D5) Quelques *h)rm nes ga în intestinales* augmentent la libération de CT ce qui favorise 1 incorporation osseuse du Ça absorbe en période postprandiale Cet effet ajoute a une possible influence retardatrice de la CT sur la digestion empêche toute hypercalcémie postprandiale laquelle entraînerait une inhibition (indésirable dans cette situation) de ld libération de PTH avec en conséquence une augmentation de 1 excrétion rénale du $Ça^2$ venant d être absorbe La CT agit également au niveau rénal (D6)

Calcitnol (= 1 25 $(OH)_2$ cholecalciferol) Plusieurs organes sont impliques dans la **synthèse** de cette hormone lipophile en relation étroite avec les hormones steroides (C) Au niveau de la **peau** 1 action des *rayons VV* (soleil lampes solaires) permet la transformation du 7 *dehydrocholesterol* en **calciol** *(*= cholecalciferol = **vitamines D_3**) avec une étape intermédiaire (*provitamine D) Ces* deux produits sont liés dans le sang a une *protéine de transport de la vitamine D* pour laquelle le calciol a la plus haute affinité et qui est donc le mieux transporte C est pourquoi la provitamme D reste encore quelques temps dans la peau après irradiation par les UV (stockage a court terme) Le calcidiol (v ci dessous) et le calcitnol sont aussi lies a la protéine de transport qui est produite en plus grande quantité durant la grossesse sous 1 influence des œstrogènes

Quand le rayonnement UV est insuffisant le calciol doit être administre en complément **vitamimque oral** Les besoins sont d environ 400 unîtes - 10 ng/J pour les enfants la moitié pour les adultes L *ergocalciferol* (= *vitamine D,)* provenant des plantes peut être utilise a la place de la vitamine D animale (les étapes suivantes sont identiques)

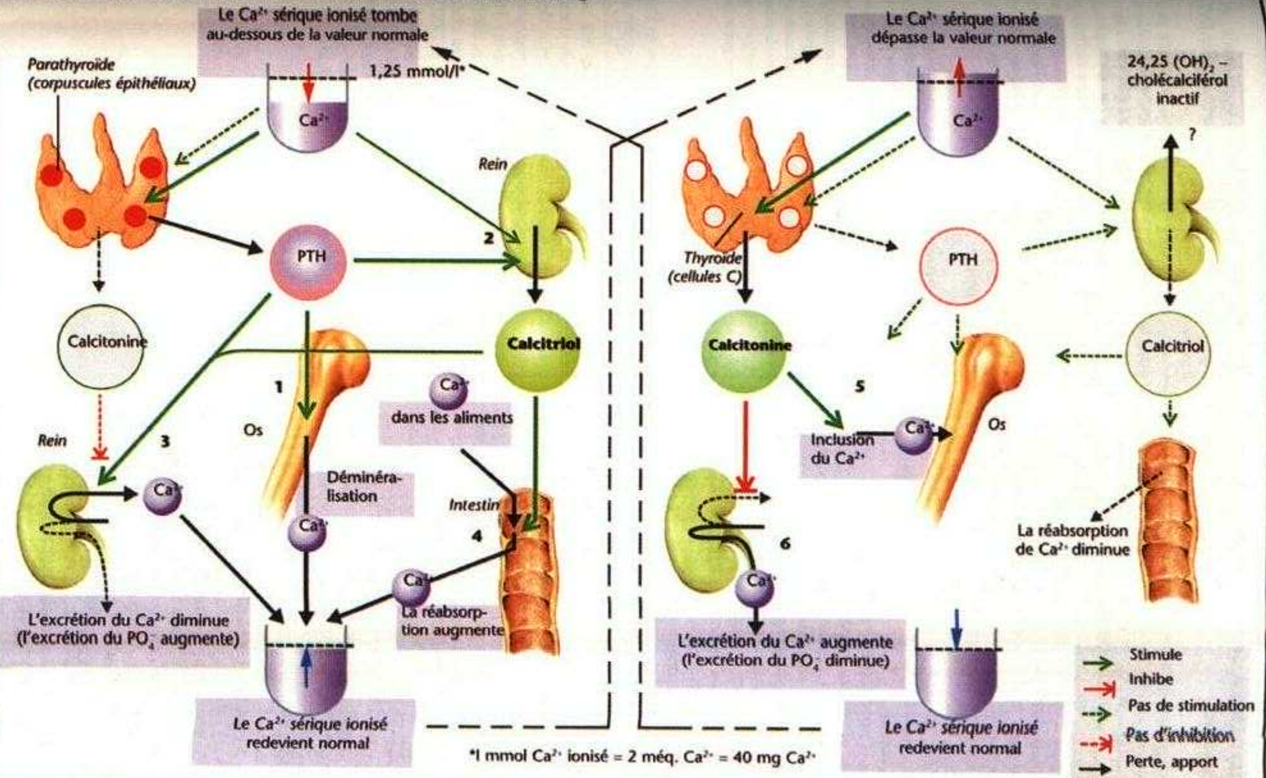
Le calciol est transforme en **calcidiol** (= 25 OH cholecalciferol) dans le **foie** Dans le plasma celui ci représente avec 25 u.g/1 et une demi vie de 15 J la *forme* principale de *stockage* Ce n est que dans le **rein** (et le cas échéant dans le placenta) qu est produite la véritable substance active le **calcitnol** *(*= 1 25 $(OH)_2$ cholecalciferol C)

La **régulation** du taux plasmatique de calcitnol s effectue aussi bien par 1 intermédiaire de l a / a *hydroxylase* rénale au dernier stade de la synthèse que par la *24 hydroxylase* enzyme **qui** inactive le calcitnol

La *PTH* qui est sécrétée en grande **quantités** lors d *hypocalcemie* (D2) un *déficit en phosphate* et la présence de *prolactine* (lactation) qui activent la 1 a hydroxylase et inhibent la 24 hydroxylase **favorisent** la synthèse du calcilriol Celle LI est **diminuée** du fait que (rétroaction négative) le *calcitnol* (a) inhibe directement la 1 a hydroxylase (b) inhibe la libération de PTH et (c) rétablit en stimulant 1 absorption inte i nale du $Ça^2$ et du phosphate la concentration plas ı a tique en $Ça^2$ et en phosphate (v ci dessous) Ces deux ions inhibent la 1 a hydroxylase de plus le phosphate active la 24 hydroxylase

L organe-cible le plus important du calcitnol est 1 **intestin** bien qu il ait également un effet sur les os les reins le placenta les glandes marn maires les follicules pileux la peau et d autres organes II se lie a son récepteur nucléaire et induit 1 expression de la protéine de liaison du calcium et de la $Ça^2$ ATPase (p 278 36) Certains effets ne sont pas de nature genomique Normalement le calcitnol stimule 1 *absorption* intestinale *du Ca^{2+}* (D4) et la *minéralisation* du squelette cependant a doses excessives il provoque une *décalcification* osseuse cet effet étant potentialise par la PTH Dans le rein (p 178) le placenta et les glandes mammaires le calcitriol augmente le transport du $Ça^2$ et du phosphate

Dans 1 **hypocalcémie** transitoire les os peuvent ser\ r de tampon momentané pour le Ça ⁺(**D**) mais en definitive le déficit en $Ça^2$ est rétabli par un apport intestinal augmente sous 1 effet du calcitriol Si par contre 1 suffisance de calcitnol est effective en raison par e d un **déficit en vitamine D** lie a un apport ou a u absorption réduits (trouble de la digestion des lipide d un rayonnement insuffisant ou d une 1 a hydroxyl lion réduite (insuffisance rénale) une déminéralisât du squelette survient *(osîeomalacie rachitisme* chez 1 enfant) La raison principale est la libération exce sive de PTH *(hyperparathyroidie compensatoire)*


D. Régulation hormonale de la concentration de Ca²⁺ dans le sang
Le Ca²⁺ sérique ionisé tombe au-dessous de la valeur normale
1,25 mmol/l*
Parathyroïde (corpuscules épithéliaux)
Ca²⁺
PTH
Rein
2
Calcitonine
Calcitriol
1
Os
Ca²⁺ dans les aliments
Rein
3
Ca²⁺
Déminéralisation
Intestin
4
La réabsorption augmente
L'excrétion du Ca²⁺ diminue (l'excrétion du PO₄ augmente)
Le Ca²⁺ sérique ionisé redevient normal
Le Ca²⁺ sérique ionisé dépasse la valeur normale
24,25 (OH)₂ – cholécalciférol inactif
?
Thyroïde (cellules C)
Calcitonine
PTH
Calcitriol
5
Inclusion du Ca²⁺
Os
6
La réabsorption de Ca²⁺ diminue
L'excrétion du Ca²⁺ augmente (l'excrétion du PO₄ diminue)
Le Ca²⁺ sérique ionisé redevient normal
*1 mmol Ca²⁺ ionisé = 2 méq. Ca²⁺ = 40 mg Ca²⁺
Stimule
Inhibe
Pas de stimulation
Pas d'inhibition
Perte, apport

Biosynthèse des hormones stéroïdes

Le **cholestérol** est la substance de base des hormones stéroïdes (A). Il est synthétisé principalement dans le/oie à partir de *Vacétyl-CoA*, en passant par des stades intermédiaires *(squaîène, lanostérol,* etc.), puis est transporté dans les lipoprotéines vers les glandes endocrines (p. 256). Le cholestérol peut également être synthétisé de novo dans la corticosurrénale, mais non dans le placenta (p. 304). Les hormones stéroïdes sont stockées en faible quantité sur leur lieu de production (corticosurrénale, ovaire, testicule, placenta) ; en cas de besoin, elles doivent être synthétisées à partir de la reserve cellulaire de cholestérol.

Le cholestérol contient 27 atomes de C. Après plusieurs étapes intermédiaires, le **prégnénolone** (21 atomes de C ; A, a), précurseur des hormones stéroïdes, est formé. A partir du pregnénolone, la **progestérone** est synthétisée (A, b). Cette dernière n'est pas seulement une hormone sexuelle femelle (p. 298 et ss.), mais aussi le point de départ de la synthèse de toutes les autres hormones stéroïdes : 1. les *hormones de la corticosurrénale* (CS) avec 21 atomes de C (A, en jaune et orange), 2. les hormones sexuelles mâles *(androgènes)* avec 19 atomes de C, dans le *testicule* (p. 306), dans l'*ovaire* et la CS (A, en vert et bleu) et 3. d'autres hormones sexuelles femelles *(œstrogènes ; p.* 298 et ss.) avec 18 atomes de C (A, en rouge).

Les substances de base de la synthèse des hormones stéroïdes sont présentes dans toutes les glandes hormonales stéroi'diennes. Le type d'hormone et le lieu de production sont en définitive fixés par 1. la présence, ou non, de *récepteurs* aux hormones de contrôle de rang supérieur (ACTH, FSH, LH, etc.) et 2. la prédominance d'un type d'*enzyme* intervenant sur la structure moléculaire des stéroïdes dans les cellules de la glande hormonale concernée. La **corticosurrénale** contient des *17-, 21- et 11-hydroxylases,* enzymes qui introduisent un groupement OH sur l'atome de C correspondant (numérisation ; A, en haut, à gauche). Une hydroxylation sur l'atome 21 (A, c) rend le stéroïde inattaquable par la 17-hydroxylase. Ainsi, comme dans la *zone gloméruiée de* la CS, seuls les **minéralocorticoïdes** (p. 182), donc la *corticostérone* et l'*aldostérone* (A, d et e) peuvent être synthétisés. Si l'hydroxylation a lieu d'abord sur l'atome C17 (A, f ou g) la voie de synthèse conduit d'une part aux **glucocorticoïdes** (surtout dans la *wne fasciculée* de la CS [A, h-j-k]) et d'autre part aux **17-cétostéroïdes** avec un groupement cétone sur le C17 (A, 1 et **m).** Les glucocorticoïdes et les 17-cétostéroïdes peuvent également être synthétisés, en contournant la progestérone, à partir du 7 *7α-OH-prégnenolone.*

Les 17-cétostéroïdes peuvent conduire aux deux œstrogènes (p. 302), *œstrone* et *œstradiol* soit par voie directe (A, o-p), soit par voie indirecte avec comme intermédiaire un androgène. la *testostérone* (A, q-r-p). Certaines cellules-cibles des androgènes (par ex. la prostate) ont comme véntable substance active la *dihydrotestostérone* ou *ï'œstradiol* synthétisées toutes deux à partir de la testostérone (A, s ou **r,** respectivement).

Les **17-cétostéroïdes** sont synthétisés dans **les** gonades (testicules, ovaires) et dans la CS TIs apparaissent aussi dans l'unne, ce qui permet de les utiliser dans le *îesî a la métopyrone (méthopyrapone)* pour détecter la *réserve d'ACTH* : normalement la sécrétion d'ACTH se trouve sous le contrôle (rétroaction) des glucocorti coides (p 296). La métopyrone inhibant la 11-hydroxy lase (A, d et j), l'inhibition portant sur la stimulation de l'ACTH est levée et la formation des 17-cétostéroïdes se trouve augmentée. Si ce n'est pas le cas (malgré une CS saine), il faut conclure à une modification patholo gique de la libération d'ACTH

La dégradation des hormones stéroïdes se fait essentiellement dans le **foie.** Elles y sont généralement conjuguées à des *sulfates* ou à des *acides gîucuromques* et ensuite excrétées par la bile ou l'urine (p. 160 et 250). La forme principale d'excrétion des œstrogènes est *Vœstriol,* celle des progestatifs (progestérone, 17a-OH progestérone) est le *pregnandiol.* Son dosage dans les urines peut servir de *test de grossesse* (p. 304) Une augmentation du taux des œstrogènes chez *l'homme* (valeurs normales, v. tableau p. 302). par ex. à la suite d'une diminution de la dégradation des œstrogènes *(troubles hépatiques),* provoque notamment une hypertrophie des glandes mammaires (gynécomastie).

A. Biosynthèse des hormones stéroïdes

Précurseurs

C_{27} Cholestérol — a → C_{21} Prégnénolone

b → C_{21} Progestérone

g → C_{21} 17α-OH-prégnénolone

f, n → C_{21} 17α-OH-progestérone

m → C_{19} Déhydroépiandrostérone (DHEA)

c → C_{21} 11-désoxycorticostérone

h → C_{21} 11-désoxycortisol

i → C_{19} Androstènedione

Autres 17-cétostéroïdes

d → C_{21} Corticostérone

Métopyrone

j → C_{21} Cortisol

o → C_{18} Œstrone (E_1)

q → C_{19} Testostérone

e → C_{21} Aldostérone

k → C_{21} Cortisone

p → C_{18} Œstradiol (E_2)

r

s → C_{19} Dihydrotestostérone

Précurseurs — Stades intermédiaires — Minéralocorticoïdes — Glucocorticoïdes — 17-cétostéroïdes — Horm. sexuelles femelles — Horm. sexuelles mâles



Cortkosurrénale : glucocorticoïdes

La *zone glomérulée* (Al) de la corticosurrénale (CS) produit les *minéralocorticoïdes : aldostérone,* corticostérone et 11-désoxycorticostérone (p. 182 et 294). La *zone fascicniée* (A2) synthétise surtout les *glucocorticoïdes '.* le *cortisol* (hydrocortisone) et (en moindre quantité) la cortisone (p. 294). La zone *réticulée* (A3) est la source principale des *androgènes de la CS* qui, avec par ex. la déhydroépiandrostérone, comme substance de base des hormones sexuelles, sont exportés vers d'autres tissus (p. 304).

Dans le sang, **le cortisol est transporté** sous forme liée, surtout à la *transcortine (= cortisol binding globulin = CBG),* une protéine spécifique de transport à forte affinité de liaison. Dans le cas où la conformation de la CBG se modifie, par ex. au voisinage de zones d'inflammations, le cortisol est libéré.

Le *CRH et VACTH* sont responsables de la **régulation** de la formation et de la libération des glucocorticoïdes (A4, 5; p. 270). L'ACTH est en outre responsable du maintien de la structure de la CS et de la disponibilité des précurseurs des hormones (cholestérol à partir des esters du cholestérol et néosynthèse ; progestérone, 17a-OH progestérone; p. 256 et 294). La *sécrétion d'ACTH* se trouve, d'une part, stimulée par la *CRH* et l'adrénaline et, d'autre part, contrôlée (par rétroaction négative) par le *cortisol* (en partie par l'intermédiaire de la CRH, A; p.273 A).

De plus, il existe un **rythme nycthéméral** spontané de la sécrétion de CRH, et par conséquent d'ACTH et de cortisol. dont le maximum se situe le matin (B, «valeur moyenne») Des mesures, à courts intervalles, des taux hormonaux montrent que la sécrétion d'ACTH, et donc aussi de cortisol, se fait par épisodes toutes les 2 à 3 heures (B).

Les récepteurs **protéiques** (p. 278) des glucocorticoïdes se retrouvent pratiquement dans tous les organes. Les effets (essentiels) des glucocorticoïdes sont de ce fait variés. Ils agissent notamment sur les fonctions suivantes :

1. Métabolisme des glucides et des acides aminés (p. 283, A et p. 285, C) : le cortisol *augmente la concentration du glucose sanguin* («diabète stéroïdien») en consommant des *acides aminés* retirés des protéines. Ainsi, le cortisol a une *action catabolique* (dégradation des substrats, voire même des tissus). Ceci entraîne une augmentation de l'excrétion d'urée.

2. Cœur et circulation : les glucocorticoïdes provoquent une *augmentation de la force de contraction cardiaque* et une *vasoconstriction* périphérique, ce qui, dans les deux cas, est dû à une *augmentation de l'effet des catécholamines* (p. 194 et 214) : *effet permissif du cortisol.* En outre, le cortisol fait augmenter la production d'adrénaline dans la médullo-surrénale (A6) et d'angiotensine dans le foie (p. 184).

3. Les glucocorticoïdes ont (surtout à forte dose) des effets **anti-inflammatoires** et **anti-allergiques,** en inhibant la synthèse des lyrnphokines et la libération d'histamine (p. 100) et en bloquant les lysosomes. À l'inverse, les interleukines 1 et 2, ainsi que le TNFa augmentent la sécrétion de CRH, ce qui conduit, par ex., à de forts taux de cortisol lors d'infections graves (v. ci-dessous).

4 Reins : les glucocorticoïdes ralentissent 1'*excrétion de Veau* et maintiennent un *TFG* normal Ils réagissent aussi avec les récepteurs à l'aldostérone, cependant ils sont transformés en cortisone par une *11β-hydroxystéroïde-oxydoréductase* dans les cellules-cibles de l'aldostérone De ce tait, des concentrations normales de cortisol n'agissent par sur les récepteurs à l'aldostérone ; cependant, à forte dose, elles ont le même effet que l'aldostérone (p. 182).

5. Au niveau de **l'estomac,** les glucocorticoïdes réduisent la protection de la muqueuse, de sorte qu'un taux élevé de glucocorticoïdes ainsi que le stiess aigu (v ci-dessous) représentent un risque d'ulcères gastriques (p. 242)

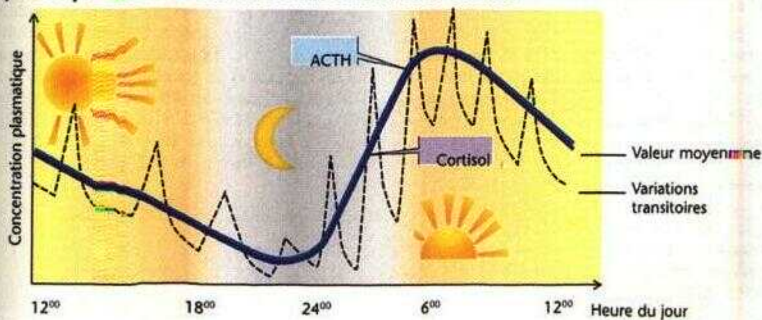
6. Au niveau du **cerveau,** en cas de fortes concentrations de glucocorticoïdes, apparaissent, non seulement un effet sur l'hypothalamus (A), mais également des modifications de *l'EEG* et des *troubles psychiques.*

Le **stress** provoqué par le *travail corporel* ou par un *accablement psychique* augmente la sécrétion de cortisol par l'intermédiaire d'une libération accrue de CRH et une augmentation du tonus sympathique (A). La plupart des effets des glucocorticoïdes cités ci-dessus composent également cette réaction de stress (mobilisation du métabolisme énergétique, augmentation du travail cardiaque, etc.). De graves maladies corporelles (par ex. septicémies) ou psychiques (par ex. la dépression) maintiennent en permanence un taux de cortisol très élevé (jusqu'à 10 fois la valeur normale).

A. Surrénale

Hypothalamus
CRH
Stress
Rétroaction négative
5
Sympathique
Lobe antérieur de l'hypophyse
4
L'adrénaline stimule la libération d'ACTH
ACTH
Angiotensine II
Hyperkaliémie
Surrénale
Rein
Minéralo-corticoïdes
Aldostérone
Zone glomérulée
1
Corticosurrénale
Gluco-corticoïdes
Cortisol
Cortisol
Transcortine
2
Zone fasciculée
Anabolisants et hormones sexuelles
3
Zone réticulée
Voie sanguine dans la surrénale
6
Médullosurrénale
Adrénaline Noradrénaline

B. Rythme nycthéméral des sécrétions d'ACTH et de cortisol



1 Ovogenèse, cycle menstruel

Le développement de 1 ovocyte (**ovogenèse**) de 1 ovo gonie Jusqu a l \i cyle / nm ire (dans le follicule pn mordidl) débute déjà 1)ngtemps avant la naissance d ne b en plus tôt que le stades correspondants de la permatogenese (p 306) Cette phase fœtale prend fin après la première sernd ne de la grossesse mettant un terme a la formation de noi voiles ovogonies Les ovo cytes demeurent alors dans un état de repos Jusqu a ce que a partir du début de 11 maturité sexuelle tous les 28 jours un ovocyte (dans le follicule de de Graaf) achève sa maturation pour être fécondable

Cycle menstruel Apres le début de la maturation sexuelle de la femme se produit une secre tion cyclique sur 28 jours env des hormones suivantes (Al, A2) *gonadolibenne* **(GnRH)** et *dopamine* **(PIH)** par 1 hypothalamus *follicule tropine* (FSH) *luteotmpme* **(LH)** et *prolactme* **(PRL)** par 1 hypophyse *progestèrone œstro ginet* (surtout 1 *œstradiol* = **E_2**) *et inhibme* par 1 ovaire De fait la GnRH contrôle la libération pulsatile de la FSH et de la LH (p 300) qui à leur tour agissent sur la production de 1 E_2 et de la progestérone Grâce a la libération périodique d hormones les fonctions sexuelles femelles sont réglées pour ne laisser mûrir chaque mois dans 1 ovaire qu un seul ovocyte apte a être féconde (A4) et pour préparer les organes sexuels de la femme a la réception de la semence et a la *nidation* de 1 ovule fécondé (A5) La particularité de ce *cycle menstruel* est la répétition mensuelle du *saignement* vaginal *menstruel* ou *règles* dont 1 arrivée constitue par définition le début du cycle

Les premières règles **(menarche)** se situent a 1 âge de 13 ans environ chez la femme européenne A partir de la 40 année environ les cycles deviennent plus irregu hers et après une période de transition d une dizaine d années **(penmenopause)** on note entre 48 et 52 ans 1 arrêt définitif des menstruations **(ménopause)**

La **durée du cycle** est de 21 a 35 jours Alors que la seconde phase du cycle *phase liiteale* (= phase secretoire ou du corps jaune) a une durée assez régulière d environ 14 jours la première phase *phase folliculaire* (= phase de proliféra tion) peut varier de 7 a 21 jours L *ovulation* (rupture folliculaire) sépare les 2 phases (A)

Lorsque la durée du cycle varie de plus de 2 a 3 jours 1 ovulation n a certainement pas eu lieu Ces **cycles anovulatoires** représentent jusqu a 20 % des cycles chez les femmes en bonne santé

Durant le cycle on note (à côté des effets corpo rels et psychiques) les modifications **suivantes** au niveau de 1 *ovaire* de 1 *utérus* et du *cervi* (A)

1" Jour : début du saignement menstruel (durée de 4 a 6 jours)

1er **au *14e* Jour** (variable v ci dessus) la **phase folliculaire** commence le 1e jour du sai gnement et se prolonge jusqu a 1 ovulation Cette phase est nécessaire au développement de la *muqueuse utérine* (endometre) qui se trou\e ainsi préparée a recevoir 1 ovocyte féconde (A5) Durant cette phase environ 20 *follicules* mûrissent dans 1 *ovaire* sous 1 influence de la FSH L un d eux devient dominant et secrète des quantités croissantes d *œstrogènes* (A4 p 300) Le *col de l utérus* (orifice du cervix) est petit et ferme par un bouchon de mucus haute mentvisqueux

14e Jour (variable v ci dessus) la produc tion d œstrogènes par le follicule augmente foi tement a partir du 12° ou 13e jour (A2) II en resuite une augmentation de la sécrétion de LU qui provoque 1 **ovulation** (Al, 4 p 300) suivie 1 a 2 jours plus tard d une élévation de la *teni perature basale* (température corporelle prise le matin avant le lever et a jeun) d env 0 5 °C et qui demeure a cette valeur jusqu a la fin du cycle (A3) Ce sursaut de la température basale sert d indicateur de 1 ovulation Au moment de 1 ovulation le *mucus cervical* est moins vis queux *(safilance* augmente) et le *col de l utèrus est* légèrement ouvert ce qui rend possible le passage des spermatozoïdes

14e au 28' Jour la **phase luteale** est caracte nsee par le développement du *corps jaune* (A4) qui secrète la *progestérone* (A2) et par les sécrétions des *glandes de la muqueuse utenne* (A5) C est au 22 jour que la muqueuse utenne réagit le plus fortement a la progestérone c est a dire a la période ou la *nidation* survient a condition qu une fécondation ait eu lieu Sinon la progestérone et les œstrogènes inhibent la GnRH (p 300) entramant 1 involution du corps jaune La chute rapide des taux plasmatiques d œstrogènes et de progestérone (A2) provoque une constnction des artères de 1 endometre et donc une ischémie II s ensuit une desquama tion de la muqueuse utérine c est a dire 1 **he morragie menstruelle** (A5)

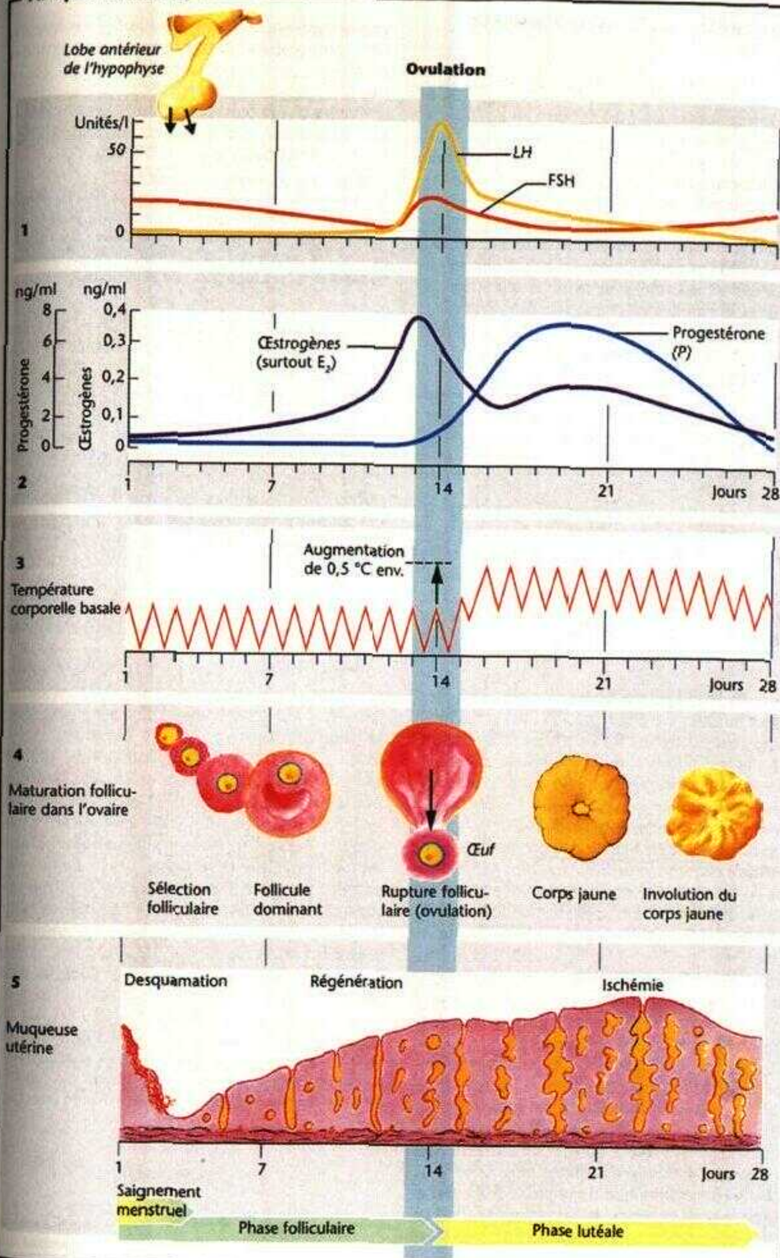


Tableau 11.17 **Cycle menstruel**

Régulation hormonale du cycle menstruel

Chez la femme, la **gonadolibérine** ou **GnRH** est libérée toutes les 60 à 90 mm en «puises» d'une durée de 1 min *(mode pulsatil) sous l'influence* de divers neurotransmetteurs, ce qui entraîne une libération également pulsatile de **FSH** et de **LH** par le lobe antérieur de l'hypophyse (LAH) Un rythme beaucoup plus rapide ou une libération continuelle réduisent la sécrétion de FSH et de LH, ce qui conduit a la sténlite Pendant le cycle menstruel, la sécrétion de ces deux hormones varie aussi de façon *relative l une par rapport a l'autre,* c'est-à-dire que d'autres facteurs influencent leur libération

Outre les influences du système nerveux central (ettets psychiques stress) qui sont véhiculées par une séné de **neurotransmetteurs** (par ex la noradrenalme [NA] et le neuropeptide Y [NPY]) dans le sang du système porte de l'hypothalamus, ce sont les hormones ovariennes, *œstrogènes* (E_1 E_2, E_3, v ci dessous), la *progestérone* et 1 *inhibme* qui modulent la libération dfi LH et de FSH Les hormones ovariennes ont une influence indirecte sur la sécrétion de GnRH elles agissent sur des cellules du SNC qui via le glutamate, la NA et le NPY stimulent les neurones sécréteurs de GnRH, ou bien les inhibent par l'intermédiaire du GABA et des opioldes

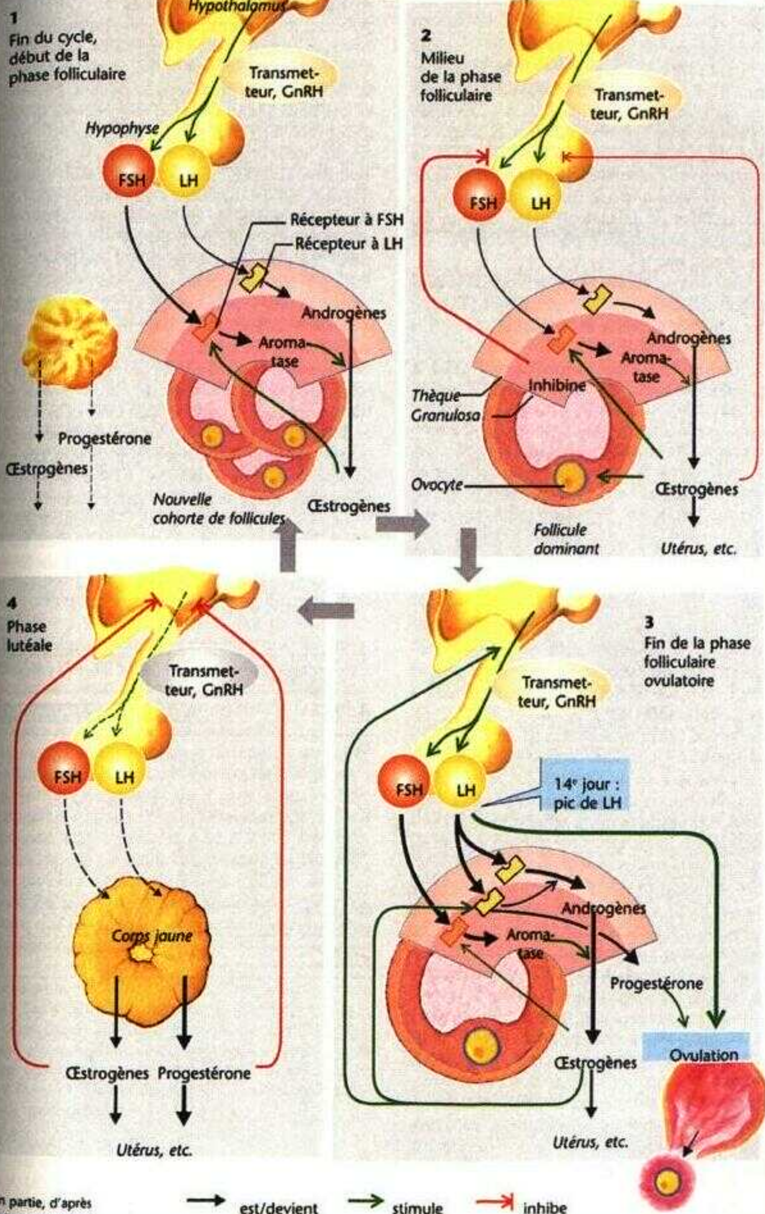
Dès la **fin de la phase lutéale** on note une élévation du taux de FSH (p 299, Al), déclenchant, tout au **début de la phase folliculaire** (Al), la prolifération de la granulosa dans une vingtaine de follicules où elle stimule les *cellules granuleuses* a produire de *l'aromatase.* Cette enzyme induit la formation des deux *œstrogènes E* et *E.* a partir des androgenes, *testosîérone* et *androstenedione* (p 295, A, flèches r et o) qui sont synthétisés au niveau de la *thèque,* puis transférés dans les cellules de la granulosa La sécrétion de LH est relativement faible (Al, p 299, Al), mais elle induit, au niveau des cellules thequales, l'activation d'enzymes intervenant dans la synthèse des androgenes nécessaires a la formation des œstrogènes (17p-hydroxysteroide-déhydrogénase, C 17-C20-lyase) Les œstrogènes du follicule induisent la densification de ses propres récepteurs à la FSH, il en résulte que le follicule le plus nche en œstrogènes atteindra la plus forte sensibilité à la FSH, grâce a quoi, il sera sélectionné en tant que *follicule dominant* vers le 6e jour (A2) A partir du milieu de la phase folliculaire les œstrogènes limitent la sécrétion de FSH et de LH (rétroaction négative, avec l'aide de l'm-*hibine,* A2), mais ils induisent par la suite une augmentation des récepteurs à la LH sur les cellules de la granulosa Des lors, celles-ci produisent aussi de la progestérone (début de la *luteimsation)* qui est transférée dans les cellules thequales (A3) pour servir de substance de base afin d'augmenter la synthèse des androgenes (p 295, A, flèches/et *l*)

Les œstrogènes et l'mhibme freinent de plus en plus Id sécrétion de FSH, ce qui fait diminuer la production d'œstrogenes dans les autres follicules En conséquence, les androgenes s'y accumulent ce qui entraîne 1 **apoptose de ces follicules non sélectionnés**

Durant la **phase folliculaire tardive** (A3), les *sécrétions* de LH et de FSH augmentent regulii rement, ce qui élevé fortement leur concentration plasmatique Le *pic de FSH (13°* Jour en\ ) provoque la /" *division meiotique* de l'ovocyte Les œstrogènes augmentent (via l'hypothalamus) la sécrétion de LH ainsi la production d'androgene donc d'œstrogenes est accrue *(rétroaction positive),* de sorte que le taux de LH atteint rapidement son maximum **pic de LH** au **14e jour** (A3) Environ 10 h plus tard, le follicule se rompt et l'ovocyte est libéré **ovulation** En l'absence de cette brusque montée de LH, ou si celle-ci est trop faible, l'ovulation n'a pas lieu, et, de ce fait, il ne peut y avoir de grossesse

Phase lutéale (A4) La LH, la FSH et les œstrogènes transforment le follicule en corps jaune qui, des lors, produit l'hormone gestative, la **progestérone,** en quantité fortement croissante Durant cette phase lutéale qui débute alors (A), les œstrogènes et la progestérone *inhibent* la sécrétion de FSH et de LH (en paitie, via l'inhibition indirecte de GnRH, v ci-dessus) dont le taux plasmatique chute rapidement Cette *rétroaction,* des lors *négative* entraîne une forte diminution des concentrations plasmatiques d'œstrogenes et de progestérone en fin de cycle (vers le 26e J), ce qui provoque le **saignement menstruel** (p 299, A2) Peu avant, la sécrétion de FSH se remet déjà à augmenter (A4)

Lorsque, des le début de la **1re** moitié du cycle, on administre *conjointement* des œstrogènes **et** des progestatifs l'ovulation n'a pas lieu La plupart des inhibiteurs **de l'ovulation (pilule)** reposent sur ce principe


A. Régulation hormonale du cycle menstruel
1
Fin du cycle, début de la phase folliculaire
Hypothalamus
Transmet-teur, GnRH
Hypophyse
FSH
LH
Récepteur à FSH
Récepteur à LH
Androgènes
Aroma-tase
Progestérone
Œstrogènes
Nouvelle cohorte de follicules
Œstrogènes
2
Milieu de la phase folliculaire
Transmet-teur, GnRH
FSH
LH
Androgènes
Aroma-tase
Inhibine
Thèque
Granulosa
Ovocyte
Œstrogènes
Follicule dominant
Utérus, etc.
4
Phase lutéale
Transmet-teur, GnRH
FSH
LH
Corps jaune
Œstrogènes
Progestérone
Utérus, etc.
3
Fin de la phase folliculaire ovulatoire
Transmet-teur, GnRH
FSH
LH
14e jour : pic de LH
Androgènes
Aroma-tase
Progestérone
Œstrogènes
Ovulation
Utérus, etc.
(en partie, d'après H.-P. Leichtweibss)
est/devient
stimule
inhibe

j Œstrogènes

Les œstrogènes (E) sont des hormones stéroïdes à 18 atomes de C et sont essentiellement formés à partir du 17-cétostéroïde androstènedione, en partie via la testostérone (p. 295, A). Les **lieux** de **synthèse** sont *l'ovaire* (cellules de la granulosa et de la thèque), le *placenta (p.* 304), la *< orticosurrénale* et les *cellules interstitielles de Levdig des testicules* (p. 306). Dans quelques cellules-cibles de la testostérone, celle-ci est transformée en œstradiol pour y accomplir ses effets en tant que tel.

À côté de l'*œstradiol* (E), œstrogène le plus important, *Yœstrone* (**E_1**) et *Yœstriol* (**E_3**) ont également une activité biologique, mais plus faible (effets relatifs E_2 : E| : E, = 10:5:1). Les E (et la testostérone) sont transportés dans le sang, principalement liés à une globuline spécifique *(sex-hormon binding globulin = SHBG).* Le principal *produit de dégradation de* E, est **E_3**.

Administré oralement, E_2 est pratiquement sans effet, car il est en grande partie éliminé du sang dès le premier passage dans le foie. De ce fait, les **œstrogènes actifs par voie orale doi-**'i vent avoir une autre constitution chimique.

Effets. Les E jouent un rôle important dans le développement des caractères sexuels femelles, néanmoins dans une moindre mesure que les androgènes chez le mâle (p. 306). Une action optimale de la progestérone ne peut souvent s'exercer qu'après une préparation par les œstrogènes (sur l'utérus par ex.). D'autres actions importantes des E sont :

• Durant le cycle **menstruel** (p. 298 et tabl.) les E stimulent la maturation du follicule dans l'ovaire. Au niveau de l'utérus, les E stimulent la prolifération de la muqueuse utérine et augmentent les contractions du muscle utérin. Dans le vagin, les E provoquent un épaississemerit de la muqueuse et une augmentation de la desquamation des cellules épithéliales riches en glycogène. Le glycogène permet une plus grande production d'acide lactique par les bacilles de Doderlein, ce qui diminue le pH du vagin jusqu'à 3,5-5,5 et atténue les risques d'infection. Au niveau du *col,* l'orifice utérin constitue, avec le *bouchon cervical,* une barrière importante pour la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus. Les E modifient la consistance de la glaire afin de favoriser la migration des spermatozoïdes et leur survie en période d'ovulation.

• Dans le **processus de fécondation,** les E préparent les spermatozoïdes (dans l'organisme femelle) à la pénétration dans la membrane de l'ovocyte *(capacitation)* et règlent la vitesse de cheminement de l'ovocyte à travers l'oviducte.

• **Effets extragénitaux des E.** Lors de l[a] puberté, les E stimulent le développement de[s] seins, les modifications vaginales, la distribu[-]tion de la graisse sous-cutanée et (conjointe[-]ment avec les androgènes) la pilosité pubienn[e] et axillaire. De plus, les E augmentent la coa[-]*gulabilité du sa/ig,* ce qui, par ex., accroît l[e] risque de thronbose lors de la prise d[e] «pilule». Ils entraînent également une rétentio[n] d'eau et de sel aussi bien au niveau rénal qu[e] local. Localemeat, ceci peut provoquer de[s] œdèmes, effet qu a été utilisé pour dérider l[a] peau à l'aide de cosmétiques contenant de[s] E. Les E freinent la croissance en longueur de[s] *os,* accélèrent la soudure épiphysaire (che[z] l'homme aussi) et stimulent l'activité de[s] ostéoblastes. De ce fait, la carence en E après l[a] ménopause entraîne une résorption osseus[e] *(ostéoporose).* Les E réduisent aussi la concen[-]tration des *LDL* et augmentent celles des VLD[L] et des HDL (p. 254 et s.), ce qui pourrait expli[-]quer que l'athérosclérose soit plus rare chez l[a] femme que chez l'homme. Les E rendent l[a] *peau* plus mince et plus souple, réduisent l'ac[-]tivité des glandes sébacées et augmentent l[e] dépôt de graisse sous-cutané. Finalement, les E influent sur de nombreuses *fonctions du SNC* comme le comportement sexuel et social, l[a] reactivité psychique, etc.

Concentration plasmatique en œstradiol et en progesté[-]rone (ng/ml) :

Phase	Œstradiol	Progestéron[e]
Femme		
Phase folliculaire précoce	0,06	0,3
Milieu et fin de la phase folliculaire	0,1 – 0,4	1,0
Ovulation	0,4	2,0
Milieu de la phase lutéale	0,2	8 – 16
Grossesse	7 – 14	40 – 130
1 j jusqu'à la fin		20
Homme	0,05	0,3

progestérone

, i()ormone progestative la plus active, et de beaucoup, est la **progestérone** (P). C'est une hormone stéroïde à 21 atomes de C, formée à nartir du cholestérol via le prégnénolone (o. 295). Les *lieux de formation* sont le *corps .'fie,* le *follicule,* le *placenta* (p. 304) et, comme chez l'homme, la *corticosurrénale.* Elle est transportée dans le sang (comme le cortisol) principalement liée à la globuline de liaison du cortisol (CBP = transcortine). Comme E_2, elle est déjà en grande partie détruite dès le premier passage dans le foie, de sorte que la P administrée oralement est pratiquement inefficace. Le principal *produit de sa dégradation* est le *prégnandiol.*

Effets. Le *rôle principal* de la P est préparer le tractus génital de la femme à l'implantation et au développement de l'œuf fécondé et au **maintien de la** grossesse (v. tabl.). Les effets de la P et des E sont souvent antagonistes, toutefois une *influence* préliminaire (par ex. l'induction de la multiplication des récepteurs à la P durant la phase folliculaire) ou simultanée *des E* est nécessaire à de nombreuses actions de la P (développement mammaire par ex.).

◆ **L'utérus** est l'organe cible le plus important de la P. Après une action préliminaire des E, la P stimule la croissance du muscle utérin (myomètre) ; elle provoque dans la muqueuse utérine (endomètre) préparée par les E, une transformation glandulaire (p. 298) et en modifie l'approvisionnement vasculaire et la teneur en glycogène : passage d'un endomètre prolifératif à un endomètre sécrétoire (maximum vers le 22e jour du cycle). À ce moment, la P joue aussi un rôle important dans la nidation éventuelle d'un œuf fécondé. La P réduit, en outre, l'activité du myomètre, ce qui est important pendant la grossesse. Au niveau du **col,** la P rétrécit l'orifice utérin et modifie la consistance du bouchon cervical de sorte que les spermatozoïdes ne puissent plus le traverser.

Pendant la phase lutéale, la P inhibe la libération de LH. Des progestatifs proches de la progestérone, administrés, durant la phase folliculaire, ont un effet inhibiteur sur l'ovulation, ce qui, joint à celui de la capacitation des spermatozoïdes (p. 302) et à l'action sur le col (v. ci-dessus), leur confère un rôle contraceptif **(«mini-pilule»).**

• Au niveau du SNC, des doses élevées de P ont un effet anesthésique (dû au produit de dégradation, le prégnénolone). La P favorise **la** prédisposition aux crises d'épilepsie, elle a une action thermogène entraînant une augmentation de la température basale (p. 298) et elle est probablement responsable des troubles comportementaux et de l'état dépressif précédant le saignement menstruel, ou en fin de grossesse.

• Au niveau du **rein,** la P inhibe légèrement l'action de l'aldostérone, ce qui a pour effet d'augmenter l'élimination de NaCl.

Prolactine, ocytocine

La sécrétion de prolactine **(PRL)** est inhibée par la *prolactostatine* **(PIH,** identique à la **dopamine)** et stimulée par la *thyrolibérine* **(TRH)** (p. 270). Chez l'homme et la femme, la PRL augmente la libération de PIH par l'hypothalamus (rétroaction négative). Au contraire, E, et P inhibent la sécrétion de PIH (indirectement, par un médiateur, comme pour la GnRH. v. ci-dessus), de sorte que la sécrétion de PRL augmente, en particulier au cours de la 2e partie du cycle et durant la grossesse. Chez la femme, la PRL provoque (conjointement avec les E, la P, les glucocorticoïdes, l'insuline) le *développement de la poitrine* durant la grossesse et, ensuite, la *lactogenèse* (formation du lait). Durant l'allaitement, la *succion* du mamelon maternel déclenche une sécrétion particulièrement forte de PRL : **réflexe de lactation.** Simultanément, la sécrétion d'*ocytocine* est accrue, ce qui est nécessaire à *l'éjection du lait;* d'autre part, elle stimule et renforce les *contractions utérines* lors de la parturition. *V arrêt de l'allaitement* réduit le taux de PRL et laisse rapidement se tarir la production de lait.

Hyperprolactinémie. Le stress et certains *médicaments* inhibent ta sécrétion de la PIH et augmentent de fait celle de PRL. Une *hyperprolactinémie* peut, entre autres, être provoquée par une *hypothyroïdie,* au cours de laquelle l'élévation du taux de TRH stimule la libération de la PRL- Chez les femmes, une hyperprolactinémie provoque une formation de lait (indépendante de la grossesse ; *galactorrhée)* et une *absence d'ovulation.* Ceci constitue un moyen de contraception chez de nombreux peuples primitifs dans la mesure où les mères allaitent pendant de longues années (v. ci- dessus) et sont donc en principe stériles pendant cette période.

Régulation hormonale de la grossesse et de l'accouchement

A cote d autres fonctions (p 220) le **placenta** couvre une grande partie des besoins hormonaux pendant la grossesse Les hormones de 1 ovaire maternel sont également nécessaires, surtout a son début (A)

Hormones placentaires. Le placenta produit les hormones suivantes **HCG** (human chono nu, gonadotropin) *corticolibérine* **(CRH)** *œstrogènes* (E) *progestérone* (P) **HPL** POMC (p 280) etc La HCG contrôle le 1er tiers de la grossesse (période de trois mois après les dernières règles) alors que 1 HPL et les E contrôles par la CRH n augmentent fortement chez la mère que durant le 3° tiers (B) Les hormones placentaires parviennent aussi bien dans 1 organisme maternel que dans celui du fœtus Les liens étroits qui existent entre la formation d hormones chez la mère le fœtus et le placenta (A) ont conduit a la notion d **unité fœtoplacentaire**

Les rôles de la **HCG** sont (a) de stimuler la production de DHEA de DHEA S et d autres steroides dans la CS fœtale (v ci dessous) (b) d inhiber la formation des follicules dans l'ovaire maternel (et comme la LH auparavant) et, (c) de maintenir la *production de P et E* par le *corps jaune* (Al) A partir de la 6e semaine de grossesse ceci n est plus nécessaire car le placenta produit suffisamment de P et de E

La plupart des tests de grossesse sont bases sur la *détection de HCG dans 1 urine* (des les 6e 8 jours après la fécondation) Du tait que les taux de sécrétion de E et P augmentent fortement pendant la grossesse (tabi p 302) ces hormones et leurs produits de dégradation (œstriol et pregnandiol) sont excrètes dans 1 urine des femmes enceintes Ceci peut être également utilise pour le diagnostic de grossesse

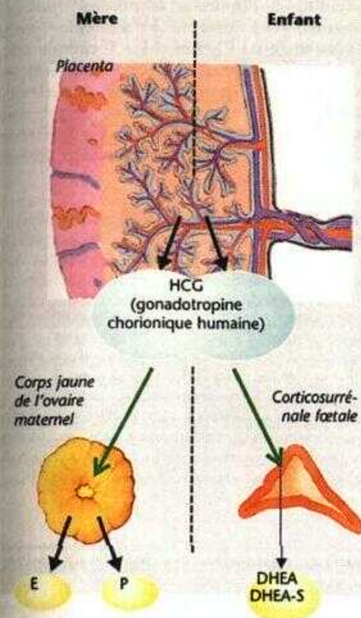
Pour la production des hormones steroides P et E le placenta est contrairement aux autres glandes endocrines dépendant de 1 *approvi sionnement en precurseurs* correspondants (cholestérol et androgenes p 294) venant des corticosurrenales maternelles et fœtales (CS, A2) (Chez le fœtus cet organe comporte deux zones fœtale et adulte [ZF ZA] et est momentanément plus important que le rein!) Ainsi le placenta capte le cholestérol et le pregnenolone pour faire de la P La P retourne notamment, dans la CS fœtale ou elle est transformée (dans la ZF) en *deh)droepiandrosterone (DHEA) et* en son sulfate *(DHEA S)* Tous deux sont transformes dans le placenta en E Dans le *testicule* **du fœtus mate la P** est **transformée en** *testoste rone.*

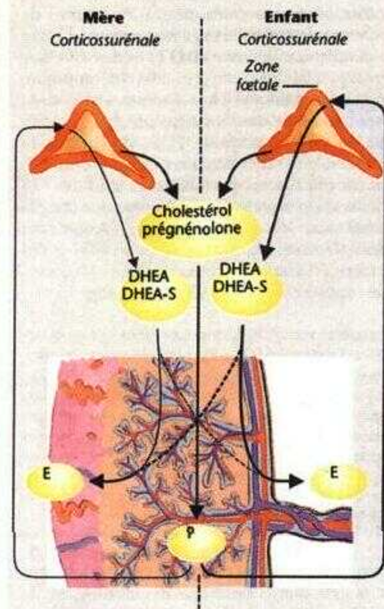
Le taux d **HPL** (human placenta lactogen = HCS human chonomc somatolm immo]tropin) croît de façon continue pendant la grc sesse Comme la prolac tme (p 303) HPL peut stnnulei le développement des glandes mammaires et la pu duction de lait et comme STH (p 280) influencer la croissance et le développe ment en général L un des rôles importants de HPL semble être 1 *augmentation de /a glycémie che la mère*

La corticolibenne **CRH** *formée dans le pla centa* joue un rôle clé dans la **régulation hormonale de la naissance** A partir de la 12' semaine de grossesse sa concentration dans le sang maternel augmente exponentiellement a savoir plus rapidement avant une naissance pie maturee et plus lentement avant une naissance retardée qu avant une naissance a terme c est a dire que la vitesse d augmentation de la pro duction de CRH placentaire détermine la durée de la grossesse La CRH stimule (a) la sécrétion d ACTH par 1 hypophyse fœtale ce qui accroît la formation de cortisol dans la CS (ZA) fœtale qui stimule la sécrétion de CRH (rétroaction positive) et par ailleurs accélère la maturation des poumons et (b) la production de DHEA et de DHEA S dans la CS (ZF) fœtale dont le pla centa synthétise principalement des œstrogènes (E) (v ci dessus)

La concentration des E maternels croît forte ment en fin de grossesse et de ce fait s oppose au maintien de la grossesse par la P Les E induisent 1 expression de *récepteurs a i OCMH cme* (p 303) d a adrenorecepteurs (p 84) et de *gap Junctions* (p 16 et s) au niveau du muscle utérin Par ailleurs les cellules utérines sont *depolansee'i* Toutes ces reactions *augmcnti il l excitabilité de l utérus* De plus la production de PG est accrue Celles ci activent des colla L nases qui ramollissent le collagene rigide d ins le col Les tensorecepteurs de 1 utérus répondent a la croissance et aux mouvements du fœtus p ir 1 envoi de signaux nerveux a 1 hypothalamus entraînant une *libération* accrue d *ocytocine* q 11 reviendra renforcer les contractions utérines (rétroaction positive) Les gap Junctions pei mettent a 1 excitation spontanée des cellules du pacemaker du fundus de se propager de façon «homogène» dans le myomètre tout entier (a env 2 cm/s) (p 70)

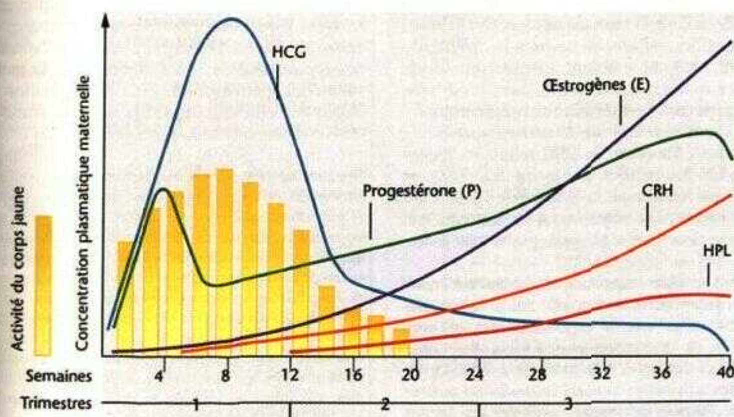
A. Production d'hormones placentaires, maternelles et fœtales : unité fœtoplacentaire





Hormones stéroïdes :
P = progestérone DHEA (-S) = déhydroépiandrostérone (sulfate) E = œstrogènes

B. Concentration plasmatique en hormones durant la grossesse



Androgènes, fonction testiculaire

Les androgènes (hormones sexuelles mâles) sont des *hormones stéroides a* 19 atomes de C On compte parmi eux la *îestostérone* (T), la *5ri-dihydrote.stostérone* **(DHT)** et des *17-iéto-steroides* (DHEA, etc , p 294) de moindre action androgénique Chez l'homme, 95 % de la T sont sécrétés dans le *testicule* (A2) et 5% dans la corticosurrénale (CS, Al), chez la femme, elle est sécrétée dans *l'ovaire* et la CS. Les concentrations plasmatiques sont env. 15 lois plus importantes chez l'homme que chez la femme, mais déclinent avec l'âge Comme les autres stéroides, la T est liée pour 98 % à des protéines (l'albumine et la *SHBG = sex hormone bmding globulin,* A2) dans le sang

Le testicule produit également de petites quantités de **DHT** et **d'œstradiol** (E_2) De plus importantes quantités de DHT (via une 5ct reductase) aussi bien que de E_2 (via l'aromatase) sont formées a partir de la T, dans les cellules-cibles de celle ci, puis en partie libérées dans le plasma La DHT et la T se fixent sur les mêmes récepteurs intracellulaires L'E, joue également un rôle chez l'homme elle agit par ex sur la soudure eprphysaire, dans la préparation de l'éjaculat, sur l'hypophyse et l'hypothalamus

La **régulation de la production de T** s'effectue par la **LH** dont l'hormone de contrôle est la **GnRH** qui, comme chez la femme, est libérée par à-coups (toutes les 1,5 à 2 h) La LH stimule la sécrétion de T dans les *cellules interstitielles de Leydig* du testicule (A2) La T et l'E_, inhibent la sécrétion de LH et de GnRH (rétroaction négative)

La **FSH** également libérée par l'intermédiaire de la GnRH, stimule la sécrétion **d'inhibine** dans les *cellules de soutien de Sertoli* du testicule (A3) et y induit l'expression de la *protéine de liaison des androgènes {androgen bindmg protein = ABP)* dont la présence conditionne l'action de la T sur la *spermatogenese* (v. ci-dessous) En outre, la FSH induit les récepteurs à LH des cellules de Leydig La sécrétion de FSH est inhibée par la T, la DHT, l'E_2 et l'inhibme (rétroaction négative, A) et stimulée par *Vactivine* dont le rôle physiologique reste à élucider

Outre le **rôle** important de la **testostérone** dans la différenciation sexuelle mâle, la spermatogenèse, ainsi que la croissance des organes génitaux, de la prostate et des vésicules séminales (v ci-dessous), elle contrôle le développement des *caractères sexuels secondaires mâles :* pilosité, aspect physique, volume du larynx (mue de la voix), activité des glandes sébacées (acné), etc. De plus, une sécrétion suffisante de T est nécessaire à une *libido* normale (pulsion sexuelle), à l'aptitude à procréer *(poteniia generandi)* et à l*'aptitude à s'accoupler (poten tia coeundi)* de l'homme La T stimule aussi *Vhématopoiese* et a une action *anabolisante* (sur les tissus), ce qui se traduit normalement par un fort développement musculaire che? l'homme Au niveau du SNC, la T a de plus une influence sur certains *comportements,* comme l'agressivité, etc

Développement et **différenciation sexuels** Apres ta détermination du *sexe genetique (chromosomique}* (B| se développent les gonades spécifiques au sexe (glandes germinales) dans lesquelles vont migrer lis cellules germmales *{spermaîogomes,* v ci-dessous) Le développement et la différenciation somatiques ulk rieurs se font en 1 absence de T dans le sens d'une féminisation (C) La T est nécessaire au développement mâle dans ces deux étapes (C) et, pour d'autres étapes (par ex la descente des testicules dans le scrotum), un facteur supplémentaire est requis (CGRP ' = calcitonin gene-related peptide) Une surproduction d'androgenes ou une administration artificielle (*anabolisants*) peut entramer une masculinisation (*ïirilisation*) de l'orga msme féminin (C)

Fonction testiculaire. Dans le testicule, en plus des aspects fonctionnels déjà décrits, se déroule la formation, en plusieurs étapes (*spermatogenèse),* des cellules germinales mâles *(spermato wides),* durant laquelle le testicule est aussi soumis à l'action de la T (A3) La spermatogenèse a lieu dans les *canalicuïes testiculaires (tubes séminifères,* longueur totale env 300 m ') dont l'épithélium germinatif est constitué des cellules de soutien de Sertoli et des cellules germinales Les tubes séminifères sont séparés du reste du tissu testiculaire par la *barrière hémato-testiculaire* La T, nécessaire à la maturation des spermatozoïdes et à la préparation de l'éjaculat ultérieur (p. 308) ne peut franchir cette barrière que sous forme liée à *VABP*

Spermatogenèse (B) Les spermatogomes (cellules germinales primaires) qui se sont développées jusqu'à la puberté, subissent une 1re division mitotique L'une des cellules tilles est conservée (contrairement a l'ovo genèse, p 298) pendant toute la vie comme réserve de la lignée germmale, l'autre se divise plusieurs fois poui se transformer en *spermatocytes de 1er ordre* La 1 division méiotique donne naissance a *deux spermato cytes de 2 ordre* qui lors de la *meiose II* se divisent chacun en 2 *spermaîides,* ces dernières se différenciant finalement en spermatozoïdes A partir de la 1re dm sion méiotique les cellules ne possèdent plus qu'un nombre haploïde de chromosomes

A. Régulation et transport d'hormones androgènes, action de la testostérone sur les testicules

ABP = androgen binding-protein (protéine de liaison aux androgènes)
T = testostérone
SHBG = sex hormone binding globuline (globuline de liaison aux h. sexuelles)

Hypothalamus
CRH
GnRH
Lobe antérieur de l'hypophyse
Canalicule testiculaire
ACTH
LH
FSH
1
Cortico-surré-nale
Cellule interstitielle de Leydig
2
3
Inhibine
Activine
Cellule de Sertoli
Lumière
ABP
E_2
T
SHBP
E_2
T
Sang
T
T ABP
Androgènes 17-cétostéroïdes (DHEA, etc.)
Spermatogenèse
Spermatogonie
Sperma-tozoïde

B. Détermination du sexe génétique

Ovocytes
1er ordre
Spermatocytes
X X
♀ Femelle
♂ Mâle
X Y
Ovogenèse
Spermato-genèse
X X
— demi-jeu de chromosomes —
X Y
Ovocyte
Spermatozoïdes
Fécondation
X + X
X + Y
Sexe génétique femelle
Sexe génétique mâle
X X
♀
♂
X Y
Cellules somatiques

X, Y = chromosomes sexuels

C. Influence des androgènes sur la différenciation sexuelle

X X
Sexe génétique
X Y
Ovaire
Glandes sexuelles
Testicule
Androgènes
Structure primaire femelle
Sexe somatique
Structure primaire mâle
Androgènes
♀ Femelle
Sexe psychique
Mâle ♂

Différenciation sexuelle de la femme gênée par des androgènes

Réflexes sexuels, copulation, fécondation

Réflexes sexuels chez l'homme (Al) Des influx émanant des récepteurs tactiles cutanés des organes génitaux (surtout du gland du pénis) ou d'autres plages cutanées *(«wnes érogènes»)* se dirigent vers le *centre erecîeur* au niveau de la moelle sacrée (S2-S4) où ils sont commutés sur les neurones parasympathiques efferents des nerfs pelvici splanchmci (autrefois n erecteurs) qui provoquent l'excitation sexuelle (érection). Des *influences corticales* inhibitnces et stimulatnces, induites par des impressions sensitives, l'imagination et divers facteurs psychiques sont déterminantes dans le déroulement de ce réflexe d'érection Les influx efferents de ce réflexe provoquent dans les corps érectiles du pénis (par le N0, p 278) une dilatation des branches (artères hélicines) de l'a profonde du pénis, accompagnée d'un ralentissement de la sortie du sang II en résulte une pression extrême (env. 1000 mmHg) dans les corps caverneux, ce qui grossit et raidit le pénis érection Dès que l'excitation dépasse un seuil critique, le *centre é}aculateur,* situe dans la moelle dorsale (L2-L3), est active (A2) Les influx sympathiques efferents provoquent alors le déversement d'une partie de la sécrétion de la *prostate* (tout juste avant l'éjaculation) et l'émission du sperme, du *canal déférent* dans l'urètre postérieur Ceci provoque, par voie réflexe, l'éjaculation du sperme, accompagnée de l'orgasme qui constitue une excitation sexuelle maximale se repercutant a tout l'organisme (augmentation des fréquences respiratoire et cardiaque, de la pression artérielle, transpiration, élévation du tonus musculaire) Lors de l'éjaculation, le sphincter interne de la vessie se contracte et ferme celleci, les contractions rythmiques du canal déférent, des vésicules séminales ainsi que des muscles buibo- et ischiocavemeux expulsent le liquide séminal à l'extérieur de l'urètre

L'éjaculat (2 6 ml) contient 35 200 millions de spermatozoïdes/ml, qui sont mélanges au *plasma séminal,* lequel renferme notamment des prostaglandmes (venant de la prostate) celles ci favorisent la contraction utérine Lorsque, lors de la **copulation** (acte sexuel) l'éjaculat parvient dans le vagin, l'alcalinité du plasma séminal y augmente le pH, ce qui est essentiel pour la motilite des spermatozoïdes qui doivent encore parvenir dans la trompe utérine pour féconder l'ovule (pour cela il suffit d un seul spermatozoïde ')

Réflexes sexuels chez la femme (A2) Les mêmes stimuli que chez l'homme (v ci-dessus) provoquent, lors de *la phase d'érection,* l'engorgement des *tissus érectiles* du vestibule vaginal et du clitoris par le sang, entraînant l'activité sécrétoire des glandes des petites lèvres vulvaires et une transsudation séreuse vaginale, ce qui augmente les capacités lubrifiantes On note aussi une érection des mamelons Lorsque la stimulation est soutenue, les influx afférents parviennent aux centres médullaires dont les efférences sympathiques engendrent lors de la **phase orgasmique** (climatère) des contractions rythmiques de la paroi vaginale *(plate-forme orgasmique),* un allongement et un élargissement du vagin et une rectitude de l'utérus Ceci fait de la place pour l'éjaculat et, simultanément, l'orifice utérin s'ouvre et reste ouvert pendant 1/2 h env Des contractions utérines se déclenchent peu après l'orgasme (vraisemblablement par de l'ocytocme locale) Bien que les réactions de l'organisme soient similaires a celles de l'homme (v ci-dessus), la phase orgasmique est beaucoup plus variable chez la femme Chez la femme, la *conception* est possible sans érection ni orgasme

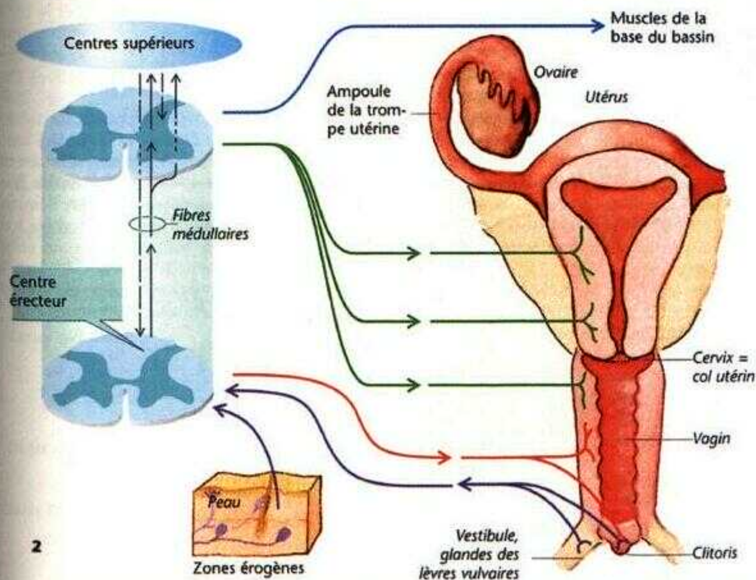
Fécondation. L association entre le spermatozoïde et l'ovocyte a lieu normalement dans *l'ampoule de la trompe uîenne,* que n'atteignent que 10^2–10^3 des *\ff~W* spermatozoïdes de 1 éjaculat Durant ce trajet (ascension **des spermatozoïdes)** ils doivent traverser le mucus cervical celui ci constitue un réservoir de spLr matozoïdes durant plusieurs jours Les 5 h env pendant lesquelles les spermatozoïdes nagent jusqu'à l'ampoule sont nécessaires a leur **capacitation** (p 302) Lors de la **réaction acrosomiale** des récepteurs spécifiques de liaison des spermatozoïdes d l'ovocyte sont exposes et l'acrosme, enzyme proteolytique nécessaire a la pênetration du spermatozoïde dans la *corona radiaîa* de 1 ovocyte est activée

Apres 1 ovulation (p 298 et ss), l'ovocyte parvient dans la cavité abdominale d'ou il est capte dans un tube Lors de ld rencontre entre ovule et spermatozoïde (favorisée par chimiotactisme) ce dernier se fixe sur ILS récepteurs de la zone pellucide de l'ovocyte et pénetre dans celui ci les membranes des deux cellules *fusionnent* A ce moment se parachevé la 2e division meiotique ainsi donc que la *fé(ondaîton* La pénétration d'autres spermatozoïdes est empêchée par des modih cations proteolytiques rapides des récepteurs de 1 oui cyte **(réaction zonale)** La fécondation a généralement lieu le 1er jour après la copulation et n est possible que Jusqu'à 24 h après l'ovulauon

A. Voies des réflexes sexuels

Centres supérieurs
M. bulbocaverneux
M. ischiocaverneux
Vésicules séminales
L 2,3
Centre éjaculateur
Voies médullaires
Prostate
Canal déférent
Glandes bulbo-urétrales
Centre érecteur
S 2,3,4
Pénis
Epidydime
Glandes urétrales
Vasodilatation
Moelle épinière
Testicule
Erection
Peau
1
Zones érogènes

Neurones somatosensoriels → Neurones parasympathiques →
Neurones somatomoteurs → Neurones sympathiques →



Structure du système nerveux central

Le système nerveux central (SNC) comprend le *cerveau* et la *moelle épinière.* Cette dernière est divisée en *segments* en rapport avec les vertèbres, mais elle est plus courte que la colonne vertébrale (A). Cependant, les nerfs spinaux ne quittent le canal médullaire qu'à la hauteur de la vertèbre correspondante. Le **nerf spinal** est formé de fibres afférentes qui vont de la *racine postérieure* de la moelle vers le SNC et de fibres efférentes qui vont de la *racine antérieure* vers la périphérie. Lin ner/est donc un faisceau de fibres nerveuses (p. 42) ayant des fonctions et des directions en partie différentes.

En coupe transversale, la **moelle épinière** (A) présente une partie sombre, en forme de papillon, la *substance grise.* Dans ses *cornes antérieures,* elle renferme principalement les corps cellulaires des voies efférentes (essentiellement vers les muscles : *motoneurones)* et, dans ses *cornes postérieures*, les corps cellulaires des *interneurones* (neurones intermédiaires du SNC) Les corps cellulaires des fibres afférentes se trouvent *hors* de la moelle épinière, dans le *ganglion spinal.* L'autre partie de la moelle épinière est formée de *substance blanche* qui contient surtout les axones des voies ascendantes et descendantes.

Le **cerveau** prolonge la moelle épinière : il comprend le *bulbe rachidien* (D7), *\epont* **(D6), le** *mésencéphale (05),* le *cervelet* (E), le *diencéphale et* le *télencéphale* (E). Le bulbe, le pont et le mésencéphale forment le **tronc cérébral,** qui globalement est structure comme la moelle épinière et contient les corps cellulaires des *nerfs crâniens* (noyaux, nucléi) et les neurones de la *régulation respiratoire* (p. 132) et *circulatoire* (p. 212 et ss.). Le **cervelet** est particulièrement important en ce qui concerne la motricité du corps (p. 326 et ss.).

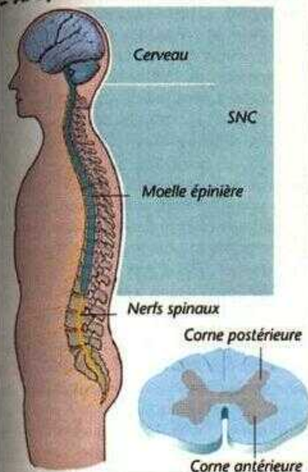
Le *thalamus* (C6), formation du **diencéphale,** constitue un relais important pour toutes les fibres afférentes (de la peau, des yeux, des oreilles etc., mais aussi des autres parties du cerveau), L'*hypothalamus* (C9) appartient aussi au diencéphale; siège des centres végétatifs (p. 330) il joue un rôle essentiel dans l'activité endocrine (p. 266 et ss.) de *Vhypophyse* qui lui est proche (D4).

Le télencéphale est formé de *noyaux* et *d'écorce cérébrale.* En ce qui concerne les noyaux, on peut citer les **ganglions de la base** importants pour la motricité, le *noyau caudé* (C5), *leputamen* (C7), *\epallldum* (C8) et aussi en partie les *amygdales cérébelleuses* (C10). Celles-ci appartiennent, avec d'autres parti» du cerveau (par ex. le gyrus cingulaire; D2) a, système limbique (p. 330). Le cortex, panexterne du télencéphale, est divisé en quatre par ties *(lobes),* séparés par des rides (*sillons*), pa ex. le sillon central (Dl, E) et le sillon latéral (C3, E). Selon la classification histologique de *Brodmann,* le cortex est divisé en champs ou aires (E, chiffres), dont la plupart se différencient par leur fonction (E). Les deux moitiés du télencéphale sont étroitement liées par le *corps calleux* (Cl et D3). Le cortex est responsable de toutes les activités conscientes et de nombreuses activités inconscientes, il est le centre d'inte"ration de toutes les sensations conscientes et le siège de la mémoire.

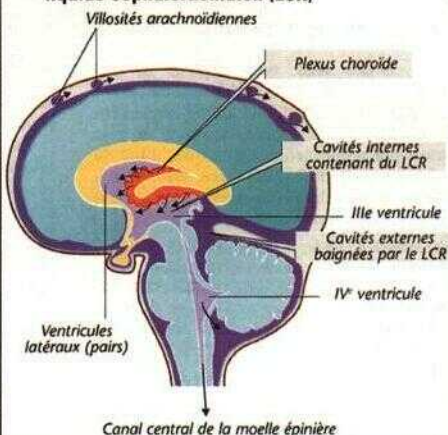
Liquide céphalorachidien (LCR)

Les cavités internes (ventricules) du cer\eau renferment un liquide **(liquide céphalorachidien)** qui baigne aussi les espaces périphériques du SNC. Les deux ventricules latéraux **(B,** C2) sont reliés aux III[e] et IV[e] ventricules et au canal central de la moelle épinière (B). Les plexus choroïdes **(B,** C4) produisent environ 650 ml de LCR par jour lequel est réabsorbé au niveau des villosités arachnoidiennes (schéma **B).** Les échanges de substances entre le sang et le LCR ou le cerveau sont plus ou moins inhibés sauf pour le CO_2, l'O et l'H 0 *(barrière hémato-encéphalique* ou *barrière hémoliquidienne)* Les organes *circonventrU ulaires* (OCV ; p. 280) constituent toutefois une exception. Certaines substances comme le glucose et les acides aminés sont véhiculées selon des mécanismes de transport particuliers, d'autres, comme les piotéines, ne peuvent pas passer la barrière hémato-encéphalique ; ceci doit être pris en compte lors de l'administration de médicaments *(accessihilité liquidienne).* Si le LCR ne peut s'écoulei. le cerveau se trouve comprimé ce qui est à l'origine de *l'hydrocéphalie* (chez les enfants).

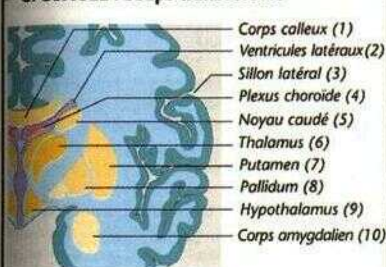
A. Système nerveux central (SNC)



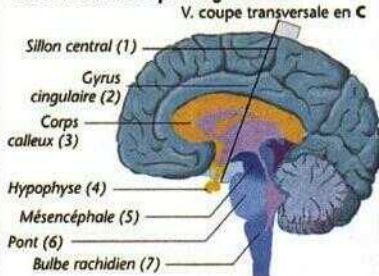
B. Cerveau : cavités contenant le liquide céphalorachidien (LCR)



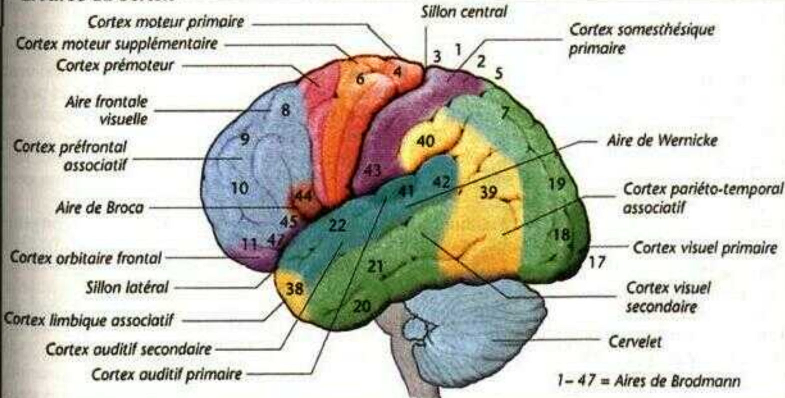
C. Cerveau : coupe transversale



D. Cerveau : coupe longitudinale



E. Aires du cortex



Perceptions et traitement des stimulations

Au moyen des **sens,** nous captons de très nombreuses **informations** (10" bits/s) de 1 environnement dont une faible partie seulement (10' - 10^2 bits/s) nous devient *consciente* le reste est traite par notre inconscient ou pas traite **du** tout Inversement nous fournissons des informations (10^7 bits/s) a 1 environnement (A) grâce a **la** *parole* et aux *mouvement*[1]*', {mimique*[t])

Le **bit** (en anglais binary digit) est une unité de mesure qui définit le (*ontenu en informations* (8 bits = 1 byte) le bit/s est aussi une unité qui définit *un flux d informa tions* La page d un livre équivaut a environ 1000 bits Une image télévisée transmet plus de 10*' bits/s

Les **stimulations** sont transmises a 1 organisme sous la forme de *différents types d énergie* (électromagnétique pour les stimulations visuelles mécanique pour les stimulations tactiles etc) pour celles ci il existe des **récepteurs spécifiques** groupes en **organes des sens** (par ex yeux oreilles) ou disperses a la surface du corps (récepteurs cutanés) ou a 1 intérieur de 1 organisme (osmorecepteurs) (Dans cet ouvrage pour minimiser les ambiguïtés nous utiliserons le mot *récepteur* pour les protéines de liaisons par ex aux hormones mais pas pour les organes des sens) Par opposition chaque type de cellule sensorielle est spécialise pour enregistrer un *stimulus propre* qui lui est *adapte* amenant ainsi une impression sensorielle spécifique *(modalité* des sens par ex le son) dans beaucoup de cas différentes *qualités* peuvent être perçues a partir d une seule modalité (par ex le niveau et la fréquence d un son)

Perceptions des stimulations (B) La stimulation modifie les propriétés de la membrane de la cellule réceptrice (transduction) ce qui entraîne la formation d un *potentiel de récepteur* (potentiel générateur ou potentiel récepteur) qui peut être depolansant (le plus souvent) ou hyperpolansant (par ex les récepteurs sensoriels de la rétine) *Plu': la stimulation est forte plus le potentiel récepteur est ample* (Cl) Si l'amplitude de ce potentiel atteint un *certain seuil* (Bl) il se crée un *potentiel d action* (PA, Bl et p 46 et s) qui sera propage par la fibre nerveuse il y a transformation du stimulus Plus la stimulation est *forte* et donc plus le potentiel récepteur est *ample* plus le nombre de *PA* véhicules par le nerf est *grand* (C2)

S il existe entre le capteur et Id fibre nerveuse airerente une synapse on parle de *cellule sensitive secondaire* (par ex cellules gustatives et auditives) alors qu un capteur et ses fibres afférentes proprement dites constituent une *cellule sensitive primaire* (parex cellules olfactives nocicepteurs)

Codage **du signal.** L information primaire est codée sous forme de *fréquence* de PA (impulsions/s) La fréquence de ceux ci est proportionnelle a 1 intensité du stimulus (*récepteurs proportionnels)* ou a sa variation (*récepteurs differentiels)* ou aux deux simultanément *(reunleurs a sensibilité différentielle et proportionnelle*) (v parex p 114) A la *synapse* suivante 1 information transmise sera a nouveau *deiodee* plus la fréquence du potentiel reçu sera ele\ee plus la quantité de médiateur libère dans 1 espace synaptique sera importante et plus le *potentiel postsynaptique excitateur* (PPSE p 50 et ss) sera élevé Si ce potentiel atteint a nouveau le *seuil* (B2) un nouveau potentiel (PAs) sera génère

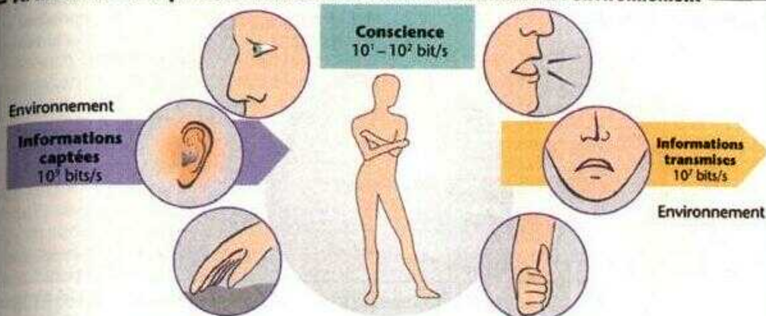
Le **codage sous forme de fréquence** présente 1 avantage de transmettre plus efficacement le signal que si celui ci était transmis au moyen de 1 amplitude du potentiel sur de longues distances (jusqu a plus d un mètre chez 1 homme) 1 *amplitude* du potentiel sciait beaucoup plus facilement modifiée (d ou un signal erroné) que ne 1 est la *fréquence* du PA D autre part au niveau de la synapse le signal est amplitie ou allaibli (par d autres neurones) C est pourquoi 1 *amplitude* du potentiel se prête mieux a cette dernière modulation du codage de 1 information

Les afferences inhibitnces ou excitatrices au niveau des synapses servent par ex a **contraster** une information pendant son trajet vers le SNC **(D** et p 354) Pour cela les informations vehiculees par les fibres voisines sont atténuées c est I *inhibition latérale*

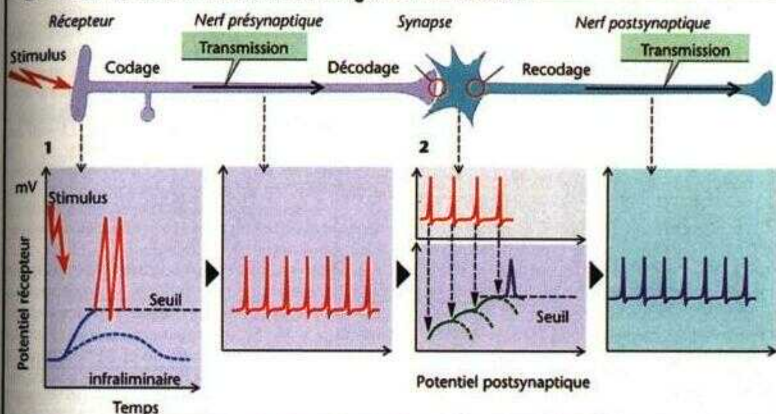
Objectivement la transformation des stimuli sensoriels peut être analysée au fur et a mesure de leur intégration dans le SNC par 1 enregistrement de potentiels cellulaires Cependant le passage de 1 information au niveau conscient doit être apprécie *subjectivement* En premier lieu nous sommes capables de décrire des *impressions sensorielles* (par ex «la couleur verte») et des *sensations* (par ex de petits «tirets verts») L expérience et le raisonnement permettent d interpréter 1 événement et par la suite de le reconnaître par ex une «branche de sapin» évoque «Noël» Les figures d un puzzle montrent qu un seul et même individu peut ressentir et interpréter une même impression sensonelle de différentes manières

Les autres **concepts importants en physiologie sensorielle** sont le *seuil absolu* (p 340 et s 352 362) *le seuil différentiel (p* 340 et s 352 368) la *sommation spatiale et temporelle* (p 52 352) 1 *adaptation* (augmentation du seuil de stimulation lors du maintien de la stimulation p 352) le *champ récepteur* (p 354) de même que 1 *habituation* et la *sensibilisation* Ces derniers mécanismes sont importants dans les processus d apprentissage (p 336)

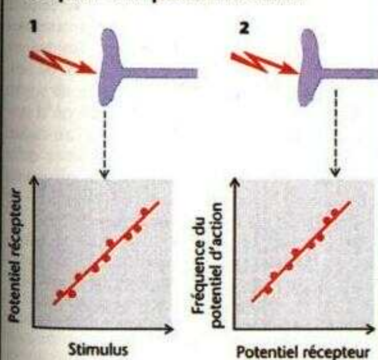
A. Informations captées, devenues conscientes et transmises à l'environnement



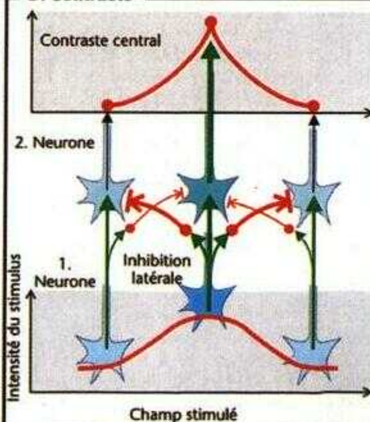
B. Traitement des stimulations et codages de l'information



C. Rapport entre le stimulus, le récepteur et le potentiel d'action



D. Contraste



Récepteurs cutanés

Grâce aux **voies somatosensitives** encore appelées *voies de la sensibilité somatoviscérale,* l'homme perçoit les sensations en provenance des récepteurs sensitifs du corps (et non des organes des sens). Ceux-ci comprennent en partie des récepteurs de l'appareil locomoteur *(proprioception* ; p. 316), des récepteurs des organes internes (par ex. nociception ; p. 318) comme ceux de la surface corporelle : *sensibilité de la peau* ou *sensibilité superficielle.*

La **sensibilité tactile** est hautement différenciée pour la *reconnaissance de forme*, la *perception d'objets* et leur *position dans l'espace* (capacité de *stéréognosie).* Les récepteurs cutanés sont localisés à la main et plus particulièrement aux *extrémités des doigts*, de la langue et de la cavité buccale. Pour la perception stéréognostique au niveau du SNC, le signal des récepteurs voisins doit être intégré dans un modèle spatial, coordonné par la **sensorimotricité.**

Au niveau de la *peau dépourvue de poils* (A **à gauche)** se trouvent les **mécanorécepteurs** suivants :

• Les terminaisons fusiformes de Ruffini-Kolben (A3) ; chacune d'elles entre en contact avec une fibre nerveuse myélinisée. Ces *récepteurs sensibles à la pression* sont de type lent (slow) et adaptable appelé SA **II.** Plus la pression (p) sur la peau (profondeur de la pénétration ou poids d'un objet) est grande, plus la fréquence de décharge des PA stimulants envoyés (PAs) est élevée **(Bl).** De ce fait, la réponse aux stimulations des récepteurs SA II est uniquement proportionnelle à l'intensité de la (pression) stimulation : ce sont des *p-récepteurs* (ou détecteurs d'intensité).

• Des fibres nerveuses myélinisées se terminent au niveau des cellules de Merkel (A2). Ce complexe axone-cellule de Merkel est un récepteur SA I. Il est également sensible à la pression (qualité de pression), c'est pourquoi la fréquence des PA dans la fibre est proportionnelle aux variations de pression ou à la *vitesse des changements* de pression (dp/dt) (différence de qualité de pression). Le récepteur SA 1 est aussi un *PD-récepteur* (mélange de **Bl** et 2).

• Au niveau des corpuscules cellulaires de Meissner (Al) se terminent également des fibres nerveuses myélinisées, mais de type rapide adaptable; ces *D-récepteurs,* spécifiques aux changements de pression, sont des **RA-récepteurs.** C'est grâce à eux que l'on perçoit les *sensations tactiles* (de contact) au niveau de la peau (pénétration de 10 à 100 iim) et les *vibrations* (10 à 100 Hz). Au niveau des zones velues de l'épiderme, cette fonction est assurée par les **récepteurs des follicules pileux** (AS), qui reagissent aux déformations.

• Les corpuscules de Paccini (A4) répondent au changements de pression et aux accélérations (d^2p/dt^2), et sont de ce fait spécialisés pour enregistrer les *vibrations* (100-400 H/.; profondeur < 3 μm). La fréquence d'impulsions des PA est alors proportionnelle aux fréquences de vibrations (B3). De tels *récepteurs d'accélération* jouent aussi un rôle dans la *sensibilité profonde* (p. 316)

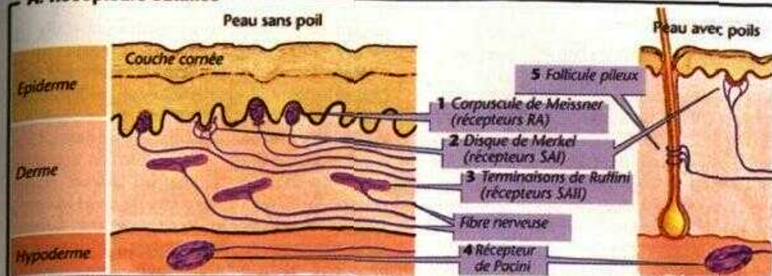
La densité des récepteurs de type SAI et RA est importante au niveau de la pulpe de l'index et du majeur (environ 100/cm^2) de même qu'autour de la bouche, et leurs fibres nerveuses véhiculent les informations d'une toute petite zone (petit champ réceptif). Étant donné qu'il n'existe aucune convergence du signal au niveau des neurones centripètes, les récepteurs des doigts et du pourtour de la bouche ont un très *grand pouvoir de discrimation* pour les sensations tactiles.

Ceci est possible grâce au **seuil spatial** entre **deux points** ou **seuil spatial simultané** qui correspond *à* la distance minimale nécessaire peur que deux stimulus appliqués soieni perçus distinctement. Elle est d'envuon 1 mm au niveau des doigts, lèvres et pointe de la langue, 4 mm au niveau de la paume de la main, 15 mm au niveau du bras et > à 60 mm au niveau du dos.
Les **récepteurs SAII,** dont la fonction n'est pas clairement définie, ont un champ réceptif plus large. C'est aussi le cas des **corpuscules de Paccini,** qui sont, de ce fait, plus spécialement adaptés à la détection des vibrations (par ex. au niveau du sol).

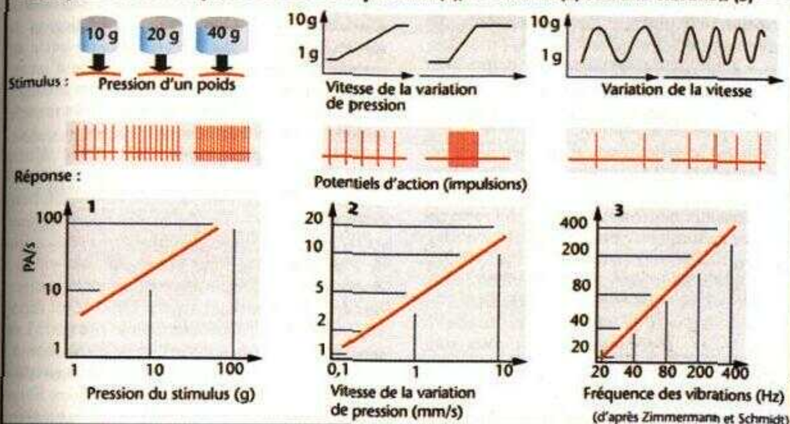
La peau renferme des **récepteurs thermiques** pour les températures < à 36 °C *(récepteurs au froid)* et des récepteurs thermiques pour les températures > à 36 °C *(récepteurs au chaud).* Plus la température est basse (entre 36 et 20 °C), plus la fréquence des impulsions dans les fibres nerveuses qui innervent les récepteurs au froid est élevée; c'est l'inverse qui se produit pour les récepteurs au chaud (entre 36 et 43 °C, C). Entre 20-40 °C, on constate une *adaptation rapide de la thermorégulation* (récepteur P-D : une eau à 25 °C ne semble froide qu'au début). Les températures extrêmes sont en revanche ressenties comme froides ou chaudes en permanence (d'où notre réflexe de protection contre une chute de la température du noyau ou d'éventuelles lésions cutanées). Alors qu'il suffit d'une paire de récepteurs au froid et au chaud par cm^2 au niveau de la peau pour assurer celte fonction, la densité de ces récepteurs au niveau de la bouche est beaucoup plus élevée («mesure» de la température par les lèvres ou la joue !).

Pour les températures > à 45 °C, il existe probablement des **récepteurs au chaud** spécifiques. Analogues à ceux d'autres organes sensoriels, c'est grâce à eux que nous sentons la capsaicine, substance piquante (anwie) qui donne l'impression de «feu dans la bouche» lorsque nous mangeons du chili-con-carne. L'excitation des *capteur.'s de capsaicine* (= RV1 = récepteur à la vanilloide de type 1) provoque l'ouverture de canaux cationiques dans les terminaisons nerveuses nociceptives, ce qui conduit a la dépolansation et au déclenchement d'un PAs.

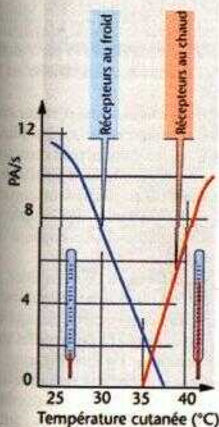
A. Récepteurs cutanés



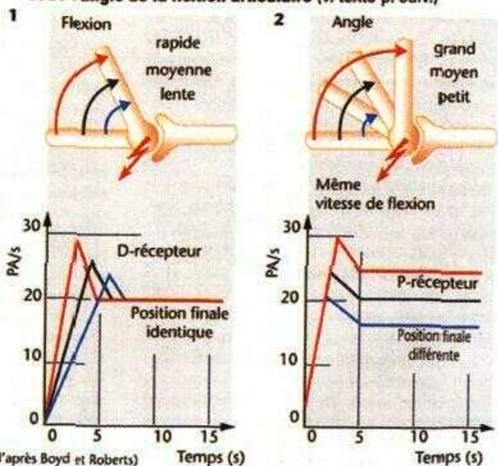
B. Réponses des récepteurs cutanés à la pression (1), au contact (2) et à une vibration (3)



C. Réponses des récepteurs thermiques



D. Propriorécepteurs P-D : réponses en fonction de la vitesse et de l'angle de la flexion articulaire (v. texte p. suiv.)



Sensibilité profonde, réflexes proprioceptifs

Les *récepteurs de force* d *indication de posi tion* articulaire et des *mouvements corporels* participent a la sensibilité profonde ou **proprioception** Par ailleurs les récepteurs de 1 organe vestibulaire (p 342) et les mecanorecepteurs cutanés (p 314) sont aussi des *prorirlownsews* (cepteurs) de même que *les fuseaux neuromus (ulaires* les *récepteurs tendineux* (= organe de Golgi limite entre tendons et muscles) et les *lecepîeurs articulaires* Les fuseaux neuromusmiaires sont très imponants pour la mesure de la **position articulaire** et des **mouvements** ils comprennent des P et D récepteurs (v ci dessous) La *vitesse* des changements de position dépend de la fréquence des impuisions antérieures (D récepteur p 315D1 sommet de la courbe) quand a la position *articulaire* terminale elle est le reflet d une fréquence d impulsion constante (P récepteur) dans les fibres (p 315 D2)

Les **fuseaux neuromusculaires** (Al) servent a **ajuster la longueur du muscle** Ils sont disposes *parallèlement* aux fibres musculaires striées (extrafusonales) et comprennent deux types de *fibrev musculaires intrqfusales* les *fuseaux a chaîne (P* récepteur) et les *fuseaux a sac nucléaire* (D récepteur) Tous deux sont entoures par des terminaisons nerveuses afférentes de *t\pe la* en forme de spirale les fuseaux a chaîne le sont en plus par *des fibres afférentes de t\pe II* (type neuronaux p 49 C) Ces *terminaisons annulospiralees* sont les récepteurs a 1 etirement des fibres intrafusales qui intonnent la moelle epiniere de la *longueur* (afferences la et II) ou de 1 *état d etnement* (afférentes la) du muscle Le motoneurone y (ou motoneurone fusonal) relie aux terminaisons contractiles des deux types de fibres tusonales constitue la voie *efferente* qui permet de fixer la longueur ou la *vitesse des changements* d'etirement du fuseau (Al, **Bl)**

L organe tendineux de Golgi (A2) est dispose *en série* avec les fibres musculaires striées Stimule grâce a la contraction d une moindre quantité d unîtes motrices il pamcipe a 1 **ajustement de la tension musculaire** Ses fibres afférentes Ib de même que celles des afferences cutanées et articulaires une partie des afferences la et II des fuseaux neuroniusculaires ainsi que des impulsions descendantes panicipent a 1 *intégration multimodale* de toutes ces informations au niveau de la moelle epiniere au moyen d un *interneurone Ib* (D2) lequel inhibe 1 activité du motoneurone a au niveau de muscle correspondant *(inhibition autogène)* Au moyen de l'interneurone excitateur (D5) les muscles antagonistes sont eux stimules

Réflexe monosynaptique d'etirement (C) Quand un muscle squelettique est soudainement étire par ex par un coup pone sur son tendon les fuseaux neuromusculaires le sont aussi Leur etirement provoque une stimulation des afte renées la (B2, C) qui par les racines poste neures de la moelle epiniere gagnent la corne antérieure de la moelle ou elles excitent *directe ment* (de manière monosynaptique) les *moto neurones a* du même muscle entraînant sa contraction La *durée d un tel réflexe* monosy naptique est de ce fait particulièrement courte (environ 30 ms) Comme la stimulation et la réponse concerne le même organe on parle de reaction réflexe *propnocepnve* Le **rôle** d un tel réflexe est de contrôler rapidement les change ments < involontaires » de la longueur du muscle et donc le positionnement aniculaire

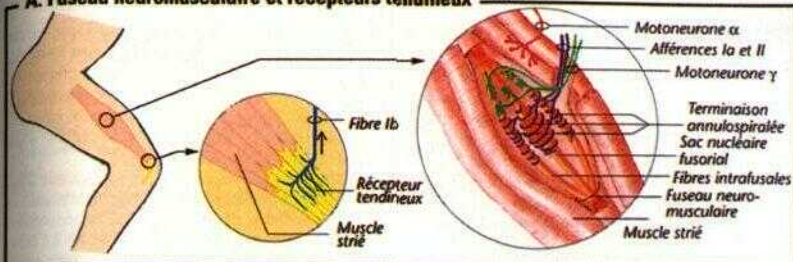
Activité supraspinale (B3) Lors d une contraction musculaire «volontaire» les moto neurones a et y sont actives simultanément *(coactivation a* - y) Le capteur de longueur (ou d etirement) est active par une modification de longueur Si la longueur du muscle vient a changer par ex suite a une modification inatten due de la charge 1 activité des fibres a est regu lee *(réflexe de compensation de charge)* Les modifications de la longueur musculaire conse cutive a un mouvement complexe peuvent être modulées par les vanations d activité des fibres Y (sous contrôle central) celles ci augmentent 1 *etirement* initial des fibres intrafusales et donc le changement d etirement («contrôle moteur du fuseau »)

Les voies du réflexe a 1 etirement peuvent être testées (par ex avec des électrodes cutanées) par la stimulât on électrique des nerfs (mixtes) musculaires et par ! enn. gistrement simultané de 1 excitation du muscle c est le **réflexe H** (Hoffmann)

Le réflexe myotatique est complète par d autres **circuits poh synaptiques** qui se terminent sur les fibres afférentes de type II Si le réflexe propnoceptif contr Ue 1 *extenseur* (comme par ex dans le *refiexe patellai 1.1* il faut que les motoneurones a du fléchisseur cônes pondant soient inhibes pour permettre une extens n efficace ce qui est possible grâce a 1 intervention d in temeurones la inhibiteurs (Dl)

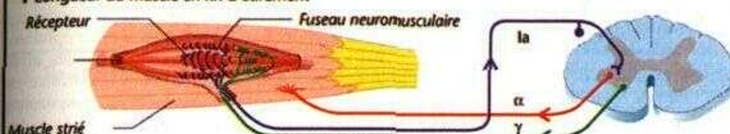
Pour **mettre fin au réflexe** il faut inhiber la contraction de 1 extenseur (a) Le fuseau neuromusLU laire se relâche ce qui produit en retour une diminut " de 1 excitation dans les fibres la (b) Les récepteurs u 1 dineux inhibent le motoneurone a via 1 interneurone Ib (D2) (c) Les motoneurones a s inhibent mutuellemen par le moyen de leurs collatérales (D3) par une *cellule de Renshaw* (D4) *inhibition rei. urretiîe* (v au s p 321 Cl)

A. Fuseau neuromusculaire et récepteurs tendineux

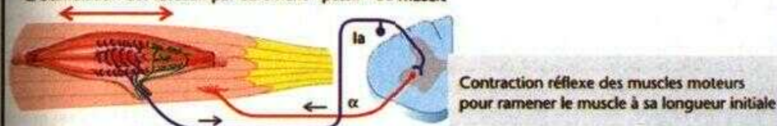


B. Fonctionnement du FNM, réflexe myotatique

1 Longueur du muscle en fin d'étirement



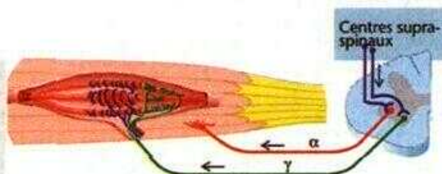
2 Stimulation des fuseaux par étirement « passif » du muscle



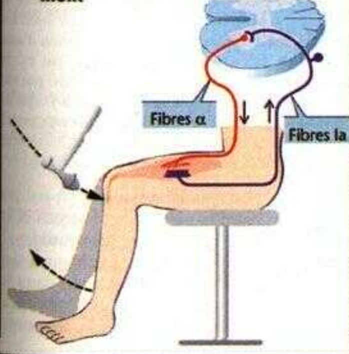
Contraction réflexe des muscles moteurs pour ramener le muscle à sa longueur initiale

3 Activité musculaire supraspinale

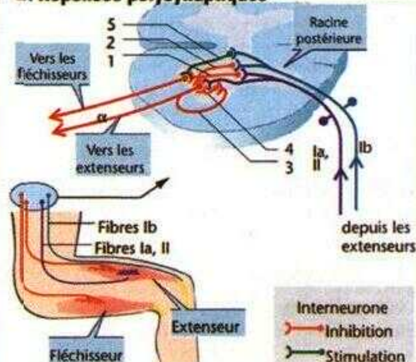
Changement « volontaire » de la longueur du muscle par contraction de la fibre intrafusoriale (par les fibres γ)
a. longueur de référence (coactivation α-γ)
b. augmentation de la sensibilité du récepteur (contrôle motofusorial)



C. Réflexe monosynaptique d'étirement



D. Réponses polysynaptiques



Douleur

La ***douleur* est une impression** sensonelle déplaisante accompagnée au niveau conscient d une expérience désagréable **Ce** signal indique que 1 organisme risque d être endommage *{lésion)* **Par** la *nociception* les sensations perçues par les *nocicepteur* sont conduites par les voies nerveuses centripètes et transmettent au niveau central le signal nociceptif tandis que la douleur correspondante est traduite en sensation subjective

En dehors du cerveau et du foie tous les tissus renferment des **nocicepteurs** (NoC) Ceux-ci correspondent a des terminaisons libres en forme de chapelet de perles provenant des dxones périphériques (A) dont les corps somatiques se trouvent dans les ganglions de la racine postérieure de la moelle ou dans les noyaux tngemmaux La majorité de ces fibres sont des *fibres de type C* a conduction lente (< 1 m/s) les autres sont *des fibres* myelinisees *de type Aô* (5 30 m/s type de fibres v p 49 C)

Lors d une blessure on ressent d abord une douleur rapide (fibres Aô) vive et passagere et plus tardivement une douleur lente (fibres C) et sourde qui dure plus longtemps et est moins bien localisée Les NoC ne sont pas adaptables (les douleurs dentaires peuvent durer des jours entiers ') et peuvent même diminuer leur seuil (v ci dessous) par un phénomène de sensibilisation

Spécificité des nocicepteurs La majorité des NoC fonctionnent de manière **polymodale** (fibres C} c est a dire qu ils repondent aux augmentations d intensité de stimuli d origine mécanique aussi bien que chimique tant aux stimuli froids que chauds La classe restreinte des **nocicepteurs de type ummodal** comprend les *thermonocicepteurs* (fibres Aδ) qui ne sont stimules que pour des températures extrêmes (> 45 °C < 5 °C p 314) les *mecanonocicepteurs* (libres Aô) ainsi que les *NoC du sommeil* (dans les organes internes) qui peuvent par ex être stimules lors d une inflammation consécutive a une sensibilisation

Les Noc comprennent des récepteurs dont le signal est une substance spécifique certaines sont *mhibitnces* comme par ex les opioldes **(desensibilisation)** et d autres *excitatrices* **(sensibilisation)** comme par ex la bradykmme ou la prostaglandine E_2 au niveau des terminaisons libres (A) Les calmants de la douleur *(analgésiques}* agissent soit par voie endogène (dynorphine enkephaline endorphine) soit par voie exogène *opiolde* (morphine) de même que par inhibition de la synthèse des prostaglandmes (par ex au moyen de 1 aspirine p 269)

Une sensibilisation consécutive a une inflammation par ex par un coup de soleil provoque non seulement un abaissement du seuil des NoC au stimulus **(hyperalgesie)** mais aussi une perception douloureuse (**allodyme)** lors de stimuli habituellement non douloureux appliques sur cette zone comme par ex un effleurement cutané ou un stimulus thermique modéré (par ex dp 1 eau chaude a 37 °C) Lorsque les NoC sont stimules ils agissent en libérant des *neuropeptides* comme |a substance P ou le CGRP (calcitomn gène related pentide) qui par 1 intermédiaire des vaisseaux enviionnants favorisent la progression de 1 inflammation L est 1 **inflammation neurogene**

Les lésions des fibres nociceptives sont souvent d)uloureuses **(neurogenes = douleur neuropathique** | et ressenties comme si elles provenaient de la penpheiie **douleur projetée** (par ex douleur osseuse due a l ecrasèment d un nerf après déplacement d un disque vertébral) Les fibres nociceptives peuvent être bloquées par 1 intermédiaire du froid ou par une anesthesie locale

Voies **nociceptives** (Cl) Les axones centripètes des neurones nociceptifs se terminent dans la corne postérieure de la moelle epiniere Au niveau médullaire arrivent aussi les atterenées nociceptives des organes internes et en vente assez souvent sur les mêmes neurones que les afferences cutanées

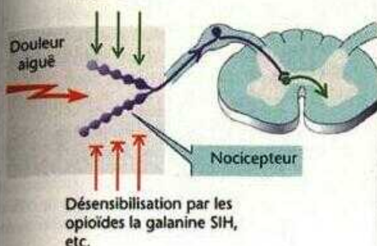
Cette convergence des atterences somatiques et viscérales nociceptives est vraisemblablement la cause principale des **douleurs irradiées** ainsi lors de stimuli viscéraux noxiques les douleurs sont ressenties comme provenant des territoires de la peau correspondani au même segment médullaire ce sont les **zones de Head** Lors d une atteinte cardiaque par ex la douleur siège dans li cage thoracique (angine de poitrine lors d ischémie myocardique) et irradie souvent au bras gauche ou au m\eau gastrique (B)

Apres croisement au niveau médullaire les afferences nociceptives (Cl) empruntent le faisceau spinothalamique dont les fibres parcourent la **corne** antérieure **de la moelle** (se reunissent avec les fibres du nerf trijumeau) et se dirigent vers les centres au niveau du **thalamus** A partir de la zone ventrolaterale du thalamus les fibres atteignent les dires SI et SU du cortex a partir des noyaux médians les voies se dirigent vers le système limbique

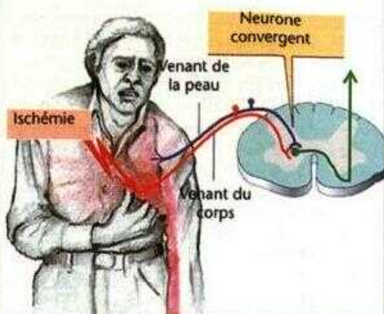
La douleur a plusieurs **composantes** une *composante sensorielle* qui renseigne sur t origine h durée et 1 importance de la douleur une *composante motrice* comme le réflexe de fuite (p 320) ou le maintien d une bonne position une *composante vegeîaîi\e* (par ex la tachycardie) et une *composante affective* comme par ex un sentiment déplaisant Parallèlement a cela il y a participation (ou coopération) de la douleur mémorisée ce qui conduit a une **lutte contre la douleur** et donc a un **comportement face a la douleur** (par ex gémissements)

La nociception est freinée sur son trajet par les voies descendantes au niveau du thalamus et la moelle epiniere (transmetteur les opioldes) c est 1 **inhibition descendante** Les noyaux des voies descendantes (C2, bleu) siègent dans le *tronc cérébral* et sont actives par les fibres nociceptives du faisceau reticulospinal (retrocontrole négatif)

A. Nocicepteurs



B. Transmission de la douleur



C. Voies nociceptives ascendantes et descendantes

1 Voies nociceptives ascendantes

Thalamus médian
Thalamus latéral
Hypothalamus
Cortex
Peau du visage (et cornée)
Nocicepteurs
Fibres C
Fibres Aδ
Tronc cérébral
Nerf trijumeau
Motoneurone
Peau (torse, membres)
Faisceau spinothalamique
Nocicepteurs
Fibres Aδ
Fibres C
Moelle épinière
Fibre axonale sympathique
Motoneurone

2 Voies nociceptives descendantes

Hypothalamus
Creux gris central
Formation réticulée latérale
Noyau du raphé
Formation réticulée médiane
Inhibition segmentaire (afférences Aβ)

(modifié d'après R.F. Schmidt)

Réflexe polysynaptique

Contrairement à ceux du réflexe proprioceptif (p. 316), les capteurs du réflexe **extéroceptif** *ne se •situent pas* dans l'organe cible. L'arc réflexe comporte plusieurs synapses (*polysynaptique*). C'est pourquoi la *durée de ce réflexe* est *supérieure* à celle du réflexe proprioceptif. Par ailleurs, elle dépend de la *durée de la stimulation* et de *{'intensité du stimulus (•sommation temporelle* variable et *sommation spatiale* dans le SNC ; p. 52). Ex. : démangeaisons nasales => éternuements. Le fait que la réponse réflexe puisse se propager plus ou moins loin suivant l'intensité du stimulus est typique de ces réflexes (par ex. toussotements => toux avec étranglements). Parmi les réflexes extéroceptifs, on peut citer des *réflexes de protection,* comme le réflexe de fuite (v. ci-dessous), le réflexe cornéen, l'écoulement lacrymal, la toux et l'éternuement, de même que des *réflexes de nutrition* comme le hoquet, la succion ainsi que les *réflexes locomoteurs* ou les nombreux réflexes végétatifs. Citons encore les réflexes extéroceptifs testés lors d'un examen clinique neurologique, comme le *réflexe plantaire,* le *réflexe crémastérien* et le *réflexe abdominal.*

Le réflexe de fuite est l'exemple type du réflexe extéroceptif (A) : une stimulation douloureuse de la voûte plantaire droite par ex. entraîne une flexion de toutes les articulations de la jambe ipsilatérale (réflexe de flexion). Les afférences nociceptives (p. 318) sont réparties dans la moelle épinière et dirigées par des interneurones excitateurs (IN, Al) vers les motoneurones (MN) des fléchisseurs ipsilatéraux et par des IN inhibiteurs (A2) vers les MN des extenseurs ipsilatéraux qui se relâchent (A3, inhibition des antagonistes). Un exemple un peu différent de réponse réflexe est donné par le réflexe de flexion croisé qui augmente par ailleurs la distance (fuite) entre les nocicepteurs et l'origine de la douleur et permet ainsi de protéger l'organisme. Il provoque la contraction des extenseurs controlatéraux (A5) et par l'intermédiaire d'IN inhibiteurs la relaxation des fléchisseurs controlatéraux (A4, 6). Les afférences nociceptives vont également atteindre d'autres segments de la moelle épinière (par des fibres ascendantes ou descendantes ; A7, 8) car tous les fléchisseurs et extenseurs ne sont pas innervés par un seul segment de moelle. Par ailleurs l'influx provoque une flexion du bras ipsilatéral et une extension du *bras* controlatéral *{réflexe croisé double).* Naturellement, le stimulus est véhiculé jusqu'au cerveau où seront perçues les sensations douloureuses (p. 316).

Par opposition au réflexe proprioceptif monosynaptique où seuls les MN a sont activés pendant la réponse réflexe, dans le réflexe extéroceptif, les deux types de MN sont activés (coactivation α-γ ; p 316).

V excitabilité réflexe du MNa trouve son origine dans les nombreux interneurones qui sont sous le **contrôle des centres supraspinaux** (p. 324). Dans l'attente de stimuli nociceptifs, le cerveau peut par ex. raccourcir le temps de réponse des réflexes médullaires.

Les troubles supraspinaux ou l'interruption des voies descendantes (*lésions paraplégiques*) peuvent conduire a des anomalies **(hyperréactivité réflexe)** et simultanément à des réflexes *stéréotypés,* tandis qu'un **manque de réflexe** lié à des troubles déterminés de la moelle épinière ou des nerfs périphériques n'en provoque pas

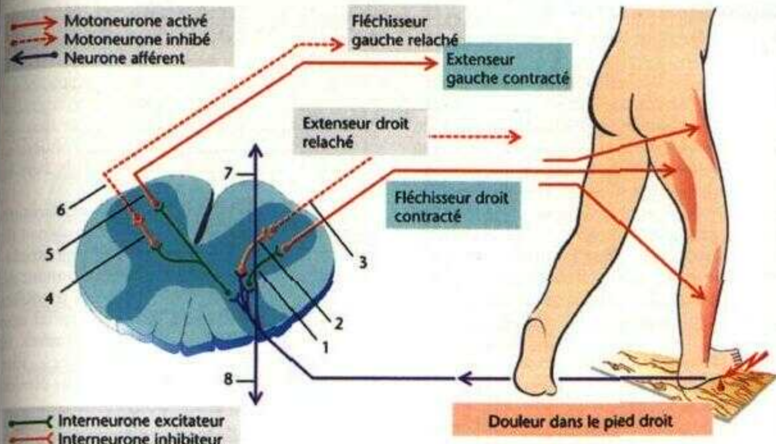
Inhibition de la transmission synaptique

Les transmetteurs inhibiteurs de la moelle épinière sont le GABA (acide *f* aminobutyrique) et la glycine (p. 55 F). Au niveau du cerveau et de la moelle épinière, ces substances provoquent une **inhibition présynaptique** (B), qui appar.iït par ex. au niveau de la synapse entre les afférences la et le MN a. Cette inhibition se réalise par l'intermédiaire d'un IN GABAergique dont l'extrémité s'accole à la terminaison présyruptique des fibres la, réalisant ainsi une *synapse axoaxonale.* Le GABA est inhibiteur car il augmente la conductibilité aux ions Cl^- ($GABA_A$-récepteurs) et aux ions K^+ ($GABA_B$-récepteurs) ce qui court-circuite la membrane et abaisse Li conductibilité aux ions Ca^{2+} ($GABA_B$-récepteurs). Cela diminue la libération du neurotransmetteur au niveau de la terminaison du neurone inhibiteur (B2) et diminue l'amplitude du potentiel postsynaptique PPSE (p. 50). L'inhibition présynaptique a pour *but* de diminuer les influx arrivant sur le MN, sans quoi, comme lors de l'inhibition postsynaptique, l'excitabilité totale de la cellule serait abaissée.

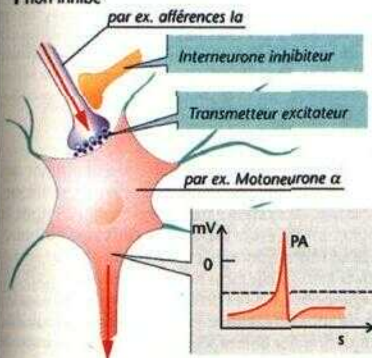
Dans **l'inhibition postsynaptique** (C), un IN inhibiteur augmente la conductibilité au Cl^- et au K^+ de la membrane du neurone postsynaptique près du sommet axonal, si bien que le courai t dépolarisant du PPSE se ferme plus rapidemen

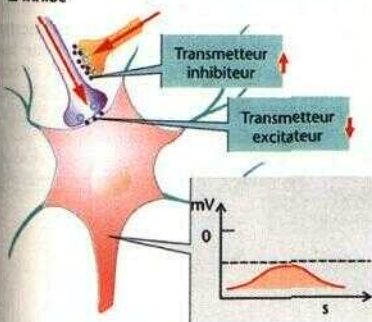
L'inhibition postsynaptique de l'intemeuron • se réalise au moyen de *collatérales axonali ' récurrentes* qui provoquent l'activité inhibitrit • du MN (inhibition **récurrente** ou **rétrogradr** du MN par les *cellules de Renshaw* glycynel giques ; **Cl)** ou bien de manière directe par l'intermédiaire de la stimulation d'un autre neurone situé *en amont (Cl).* L'inhibition des extenseurs ipsilatéraux (A2, 3) dans le réflexe extéroceptif est un exemple d'inhibition antérograde.

A. Réflexe de fuite

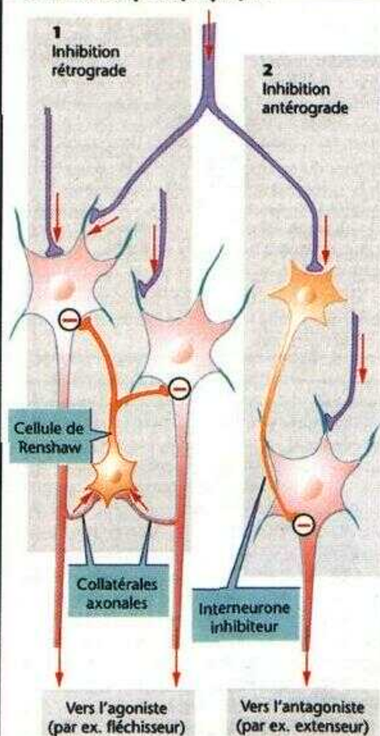


B. Inhibition présynaptique





C. Inhibition postsynaptique



Transmission centrale des informations sensorielles

Les informations sensorielles de la peau et des propriocepteurs sont transmises en grande partie aux centres somatosensitifs situés au niveau du cortex SI *(gyrus postcentral*) par les voies des **cordons postérieurs de la moelle** qui forment le **système lemniscal** (C, vert). Les informations sensorielles de la peau *(sensibilité superficielle)* et de l'appareil moteur *(sensibilité profonde)* gagnent la moelle épinière par la *racine postérieure.* Une partie de ces fibres afférentes primaires parcourt la moelle *sans* décussation (croisement) et emprunte les *cordons postérieurs* jusqu'à ce qu'elles atteignent les *noyaux des cordons postérieurs* du bulbe rachidien (N. cuneatus et gracilis). Les cordons postérieurs sont organisés de manière somatotopique, plus l'origine des fibres est éloignée du crâne, plus ces fibres sont disposées latéralement. Les afférences secondaires des noyaux des cordons postérieurs *croisent dans le lemmsque médian* et atteignent le noyau ventrobasal du *thalamus* (noyau ventropostéro*latéral*, *VPL) où* elles sont également représentées de manière somatotopique. Les fibres somatosensitives du goût (N. trijumeau) se terminent dans la zone ventropo*stéromédiane (VPM)* du N. ventrobasal. Les afférences tertiaires atteignent Finalement les neurones du groupe IV au niveau de l'aire SI du cortex somatosensitif. Le **rôle** du système lemniscal des cordons postérieurs est de transmettre dans ses fibres à *conduction rapide,* des informations relatives au toucher (pression, contact, vibration) et à la position ou au mouvement des articulations (proprioception) jusqu'à leur dénouement dans le temps et l'espace au niveau du cortex cérébral.

De la même manière que pour le cortex moteur (p. 325 B), chaque partie du corps se projette sur l'aire corticale correspondante *(aire de projection)* au niveau du **cortex somatosensitif** (SI, *gyrus postcentral*, A) ou elle est reorganisée *(représentation somatotopique* ; **B).** Trois caractéristiques importantes sont à noter, (1) chaque moitié du cerveau reçoit les informations de l'hémicorps controlatéral (les voies croisent au niveau du lemnisque médian, C), (2) au niveau de l'aire SI, la grande majorité des neurones reçoit les afférences tactiles provenant des doigts et de la région buccale (p. 314), (3) les informations afférentes sont organisées en colonnes corticales orientées verticalement (p. 333 A) et spécifiquement selon la nature des stimuli (par ex. le toucher).

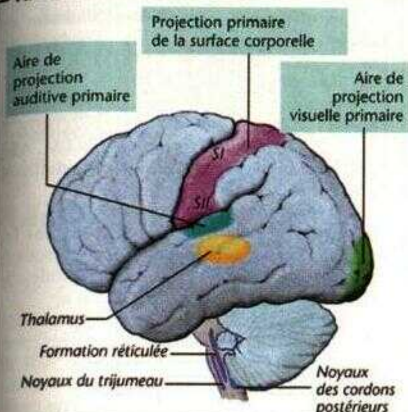
Système spinothalamique antérolatéral (C, violet). Les nerfs afférents des *noci-* et *thermocepteurs* et la dernière partie des récepteurs de la pression et du toucher sont déjà réorganisés au niveau de la moelle épinière (au moyen d'un interneurone). Le neurone reorganisateur *croise* déjà vers le côté opposé dans le segment médullaire correspondant pour former dans le *cordon latéral antérieur* de la moelle épinière le *faisceau spinothalamique* qui se dirige vers le *thalamus.*

Les afférences sensorielles qui se dirigent vers le cortex peuvent être inhibées au niveau de tous les relais (moelle épinière, bulbe et thalamus) par les **voies descendantes** (provenant du cortex). Celles-ci peuvent notamment modifier le champ récepteur, régler le seuil et (pour une afférence commune d'une autre origine) la réprimer modérément et «rechercher» une modalité sensorielle de stimulation plus élevée («écouter», «épier»).

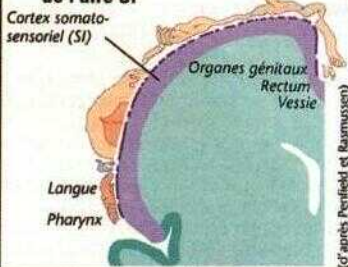
Lors d'une *section hémilatérale de la moelle épinière* (D), du fait des lésions des segments sous-jacents, on observe les troubles suivants **(syndrome de Brown-Séquard) •** une *paralysie motrice* tout d'abord flasque puis plus tard spasmodique du côté lésé et, du fait de l'agencement des voies médullaires, des troubles du toucher de ce même côté (augmentation du seuil enіie deux points, p 314) ainsi que des troubles de la sensibilité douloureuse et thermique controlatérale *(anesthésie 'ienwnelle dissociée*)

Inversement à ce qui a été dit précédemment des organes des sens isolés et du système spécifique. il existe un **système non spécifique** (E) dont le point central est la **formation réticulée** bulbaire Cette formation agit en intégrant les *informe fions sensorielles* qui lui parviennent de tous 1 s organes des sens et de toutes les voies afférent -, de la moelle épinière (yeux, oreilles, sensibili ' superficielle, nociception...) et des ganglions cl la base. Les voies *sortantes* cholinergiques ' adrénergiques de ce système descendent d'ui part vers la moelle épinière et atteignent d'aul part presque tout le cortex (p. 333 A), le systèm limbique et l'hypothalamus en passant par les noyaux « non spécifiques » du thalamus et le > voies thalamocorticales «non spécifiques». La substance réticulée exerce une *influence fonda mentale* dans le *niveau de vigilance et d'éven (activité arousale),* c'est pourquoi on lui donnile nom de *système réticulé nctivateur ascendant.* **SRAA.**

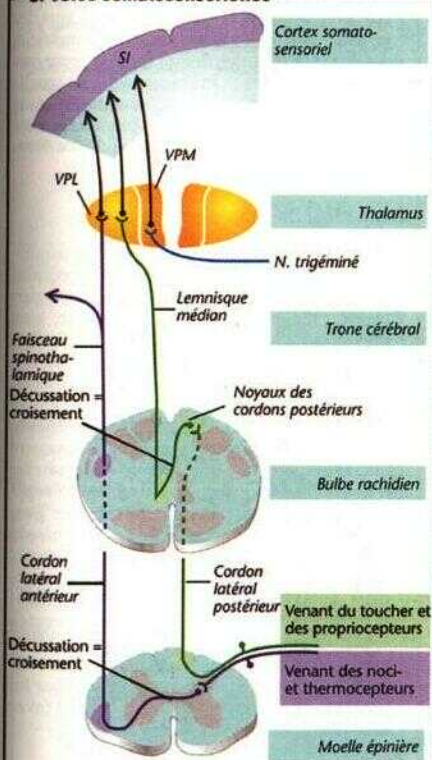
A. Centres sensoriels du SNC



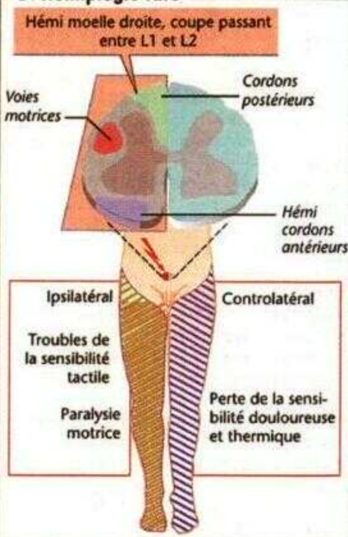
B. Représentation somatotopique de l'aire SI



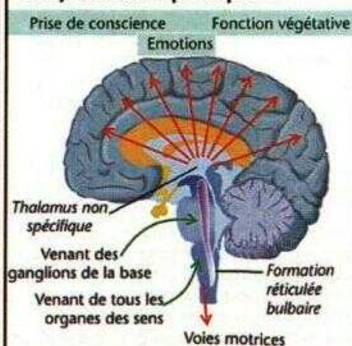
C. Voies somatosensorielles



D. Hémiplégie rare



E. Système non spécifique



Sensori-motricité

La *motricité dirigée,* responsable des mouvements intentionnels ou volontaires (marcher, saisir, jeter un objet, etc), intervient dans **la** *motricité posturale* dont le but est de contrôler la *position verticale, l'équilibre du corps* ainsi que sa *position dans l'espace* II existe en permanence une coordination entre motricité dirigée et motricité posturale mais celle-ci s'exerce de manière plus approfondie pour le traitement des informations continues provenant de la périphérie *(sensibilité),* c'est pourquoi on lui donne le nom de *sensomotricile*

Le motoneurone a (MNa) dans la corne antérieure de la moelle epimere ou les noyaux moteurs des nerfs cérébraux constitue la *voie terminale* de l'activité musculaire squelettique Seulement une partie du faisceau corticospinal et des afferences la atteignent le MN a de manière monosynaptique Les autres fibres arrivant sur le MNa (via la centaine d'interneurones excitateurs ou inhibiteurs) proviennent de la *périphérie* (propno-, noci-, mecanocepteurs), des *autres segments de la moelle epimere,* du *cortex moteur,* du *cervelet* et des *centres moteurs du tronc cérébral*

Motrocité volontaire. Les mouvements volontaires se déroulent selon la séquence *résolutive* d'événements suivants ⇒ ***programmation*** (avec rappel des programmes appns antérieurement) -» *exécution* du mouvement (Al-4), étape pour laquelle interviennent conjointement les *(ré-)afferences* médullaires du système motoneuronal de même que la prise en considération d'informations en provenance de la périphérie C'est pourquoi des corrections sont possibles aussi bien *dès le début* que *pendant l'exécution du mouvement*

L'activité neuronale des premières phases communes se termine au niveau de nombreuses aires corticales et peut être accompagnée d'un **prépotentiel cortical négatif** (via les aires associatives et via le vertex) Elle est d autant plus importante et apparaît de manière précoce avant le début du mouvement (environ 0 3 3 s) que celui ci est difficile

Les commandes motrices corticales (C **en haut**, aires numérotées, v p 311 E) sont assurées par (a) l'aire motrice *primaire* corticale, Ml (aire 4), (b) le cortex *pré*moteur, CPM (aire 6 latérale) et (c) l'aire motrice *supplémentaire,* AMS (aire médiane 6) Elles présentent une même organisation *somatotopique* (ceci est indique pour Ml en B) et sont *agencées* somatotopiquement *de manière réciproque et coordonnée*

Les **afferences corticales** proviennent dp *quatre régions,* à savoir 1 la *périphérie du corps* (via le thalamus =» SI [p 323A] =» cortex sensoriel associatif => CPM), 2 les *ganglions de la base* (via le tahiamus => Ml, CPM et AMS [A2] ⇒ cortex prefrontal associatif) 3 le *cervelet* (via le thalamus =» M 1 et PM, A2) ainsi que 4 les *aires corticales* sensorielles et posteropanetale (aires 1 -3 5 et 7)

Les **efférences** du cortex moteur (D, E F) (C) atteignent (a) la *moelle epimere,* (b) les *centres moteurs subcorticaux* (v ci-dessous et p 328) et (c) via les voies commissurales le côte *conîrolateral*

Les **voies pyramidales** comprennent le *faisceau corticospinal* et une partie *des fibres coiticobulbaires* Elles comportent plus de 90% de fibres minces dont la fonction est peu connue Les grosses fibres directrices du **faisceau corticospinal** (C) vont de l'aire 4, de l'aire 6 ainsi que du cortex sensoriel (aires 1, 2, 3) vers la moelle epmiere, a savoir (a) une petite part vers les *motoneurones a et* y responsables de la motricité des doigts *(préhension fine)* et (b) la majeure partie vers les nombreux mtemeurones de la moelle épiniere, ou ils ont une influence tant sur les *influx entrants provenant de la périphérie* que sur **les** *efférences motrices* (via la cellule de Ren**shaw)** et de ce fait sur les réflexes spinaux

Fonction des ganglions de la base

Les ganglions de la base sont mis en jeu parallèlement dans plusieurs *boucles* corticocorticales de *signaux* Ces **boucles associatives,** qui parcourent les cortex frontal et limbique, sont indispensables a la bonne exécution des informations sensorielles au niveau mental, a un bon comportement lors de situations émotionnelles, enfin a la motivation et la planification a long terme de nos actes Les deux boucles squelette motrice et oculomotnce (v ci-dessous) assurent ultérieurement la *coordination et la vites ɛ d exécution des mouvements jusqu a leur na sation* Ainsi, les signaux efferents des ga glions de la base sont *modules au mvei i thalamocortical,* soit stoppes par les noyau\ moteurs du thalamus, par ex le colliculus supi neur, qui a une action mhibitnce *(desinhihitioi* voie directe) soit potentialises (voie indirecte i

La **station d'entrée** des ganglions de la base est le **striatiim** (= noyau putamen et noyau caude) dont les neurones sont stimules par les *voies provenant de l'ensemble du cortex* (avec le *glutamate* comme *transmetteur,* **D)**

Les neurones du stnatum utilisent comme agent transmetteur inhibiteur le *GABA* avec un cotransmetteur libère conjointement qui est soit la *substance P* (SP) ▶

A. De l'initiation du mouvement à sa réalisation

1 Résolution

Cortex cérébral associatif

Aires de motivation corticale et subcorticale

Je veux la balle

Somatosensoriel

1a Ordre de mouvement

Je me dirige vers elle

1b Stratégie

Audition

Vision

2 Programmation

Aire 6

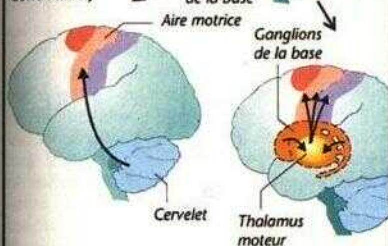
Aire 4

Voilà le programme

(Différents groupes musculaires et ordre d'intervention dans le temps. Force de la contraction)

Ganglions de la base

Cervelet



3 Ordre des mouvements

Signaux sensitifs de retour

Fais le maintenant

Système réflexe, motoneurone

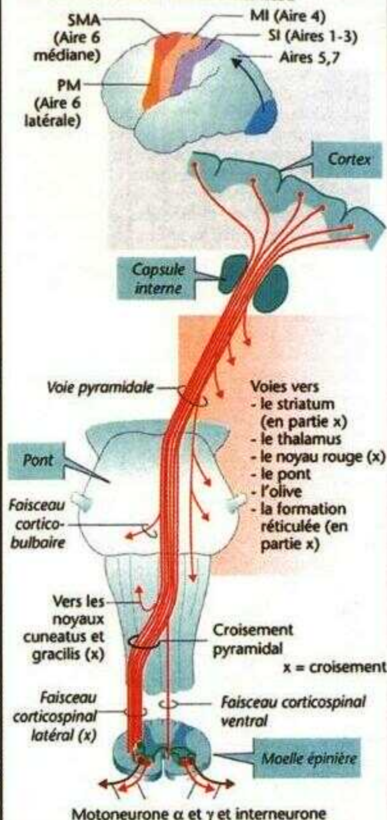
(d'après V. B Brooks)

4 Réalisation du mouvement

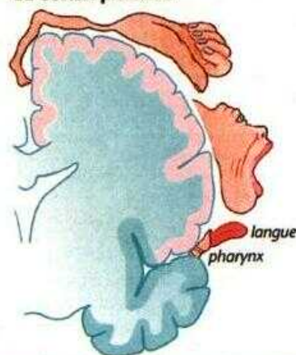


Photo M. Jeannerod

C. Voies motrices descendantes



B. Représentation somatotopique du cortex primaire



soit les *enképhalines* (D; transmetteur p. 55). Les **stations de sorties** des ganglions de la base sont d'une part la *partie réticulaire de la substance noire* (SNr) et d'autre part la *partie interne dupalîidum* (Pi) qui par l'intermédiaire de neurones GA5Aergiques du striatum ont une action inhibitrice (D). La substance noire comme le pallidum peuvent par ailleurs inhiber les noyaux ventrolatéraux du thalamus par augmentation de leur activité spontanée GABAergique. L'excitation du striatum à partir de ces structures provoque par **voie directe** une **inhibition thalamique.** Au contraire, lorsque l'excitation se fait au niveau des neurones du striatum, le GABA et l'enképhaline sont libérés, ce qui provoque l'inhibition *dupaHicium externe* (Pe), lequel inhibe à son tour le noyau subthalamique par l'intermédiaire du GABA. Enfin, l'excitation des noyaux de la SNr et du Pi par l'intermédiaire du glutamate permet d'obtenir, par **voie indirecte,** une **profonde inhibition thalamique.** Au niveau du thalamus, les voies afférentes établissent un relai puis se projettent à nouveau sur les aires cérébrales motrices et sur le cortex préfrontal, ainsi il existe une voie cortico-thalamo-corticale partant des ganglions de la base et intervenant au niveau des aires de la motricité squelettique **(voie squelettomotrice** via le putamen) où elles se terminent. La **voie oculomotrice** comporte le noyau caudé, la SNr et le colliculus supérieur et est impliquée dans la motricité oculaire (p. 342 et 360). Les voies descendantes partant de la SNr gagnent le tectum et le noyau pédicule pontique.

La pathophysiologie est particulièrement importante car la *partie compacte de la substance noire,* SNc. et ses *neurones dopaminergiques* interviennent par l'intermédiaire de la **dopamine** sur l'ensemble du striatum (D). Grâce aux récepteurs-D_1 (augmentation de l'AMPc). les neurones GABA/SP du striatum sont stimulés de manière directe (v. ci-dessus) et par l'intermédiaire des récepteurs-D_2 (diminution de l'AMPC), les neurones GABA/enképhaline du striatum sont inhibés indirectement. Ces flux de dopamme sont essentiels au bon fonctionnement du striatum. La dégénérescence de plus de 70% environ des neurones dopaminergiques de la SNc **(Parkinson morbide),** par ex. par prédispositions héréditaires, lors de traumatisme (boxeur), d'infections etc., se traduit la plupart du temps par une *inhibition* du thalamus moteur avec comme conséquence une diminution de la *motricité volontaire.* Les **symptômes** de cette maladie sont le.s suivants : une pauvreté de mouvements *(akinésie)* et une lenteur dans l'exécution de ceux-ci *(bradykinésie),* une petite écriture *(micrographie)* et une mimique réduite *(visage ressemblant à un masque*) de même qu'un *tremblement de repos important* (mouvements du pouce et des doigts comme si l'on «comptait de l'argent»), une hypertonicité musculaire *(rigidité)* enfin une attitude posturale penchée.

Rôle du cervelet

Le cervelet au niveau duquel convergent un grand nombre de neurones provenant des autres parties du cerveau est un **centre de contrôle** important des **fonctions motrices** et est relié au cortex comme à la périphérie par des voies afférentes et efférentes (F, **en haut).** Il est aussi impliqué dans la *planification* des mouvements de même que dans leur *exécution* et dans leur *contrôle* ; de plus, il veille à l'adaptation motrice et la bonne fin d'exécution de nouveaux mouvements *(apprentissage des processus moteurs).* Enfin, le cervelet est grandement impliqué dans *Vexécution du travail cérébral* (attention, etc.).

Anatomie (F **en haut).** Les parties du cervelet phylogénétiquement les plus anciennes, *V archicerebelîum* (comprenant le *noâulub* et *[efloculus)* et le *paleocerebellurn* (formé de la pyramide, de l'uvule, des lobes parafloculaires et d'une grande partie du lobe antérieur) sont situés en **position médiane.** La *pars inîermedia* peut aussi être considérée comme faisant partie du cervelei moyen. Le *neocerebellum*, partie phylogénétiquement la plus récente, très développé chez l'homme, est situe **latéralement.** La majorité des efférences sont constituées par l'archicerebellum et le vermis mais aussi par le *vestibulocerebellum*, le paleocerebellum comme le *spino(erebeîlum* enfin le neocerebellum comme le *pontocerehellum* Le cortex cérébral et ses plicatures (folioles i comprend (de l'extérieur vers l'intérieur) dans ses *couches moléculaires* (avec les dendntes des cellules de Purkinje et leurs afférences), la *couche des cellules de Purkinje* (corps somatique des cellules de Purkinje) et la *couche des cellules granulaires.*

Le **cervelet moyen** et la pars intermedia sont les régions mises en jeu pour le contrôle des décisions motrices (FI, 2) et pour le contrôle visuel moteur (p. 342 et 360). **Entrées** : il reçoit des *afférences* d'origine spinales, vestibulaires et visuelles de même que des *efférences* de signaux moteurs descendants destinés aux muscles squelettiques. Les fibres **sortantes** du cervelet moyen se dirigent via les noyaux intracérébraux *gîobulus, emboliforme* et *fastigial* vers les centres moteurs de la moelle épinière et du tronc cérébral et vers les noyaux vestibulaires extracerébelleux *(noyau* latéral de *Deiîers).* À partir de là, la motricité oculaire peut moduler la motricité posturale et la motricité volontaire via le faisceau vestibulospinal.

Le **cervelet** latéral (= hémisphères) est plus particulièrement impliqué dans la programmation des mouvements (F3). Sa flexibilité fonctionnelle rend possible l'adaptation motrice et l'apprentissage des processus moteurs. Il est relié au cortex cérébral par deux types de voies- Les voies **entrantes** le relient (a) via les *noyaux du pont* et les *fibres moussues* (v. ci-dessous) aux aires corticales qui sont principalement mises enjeu dans les phases de planification des mouvements *{cortex associatif* pariétal, préfrontal et prémoteur, cortex sensitivomoteur et cortex visuel) de même que, (b) via *Yolive inférieure* et les *fibres grimpantes* (v. ci-dessous)

D. Ganglions de la base = voies afférentes et efférentes

Efférences du cortex moteur

Thalamus moteur

Glutamate

Striatum

Pallidum externe (P_e)

Pallidum interne (P_i)

GABA/Sub.P

GABA

D_1

D_2

GABA/Enk.

Glut

Noyau sub-thalamique

Une lésion provoque la maladie de Parkinson

GABA

DOPA

SNr

SNc

Colliculus supérieur

Substance noire

GABA/SP

Ganglions de la base

Vers le tronc cérébral

Inhibition

Excitation

(d'après Delong)

E. Centres, voies et afférences de la motricité posturale

Cortex moteur

Cervelet

Ganglions de la base

Labyrinthe

Proprio-cepteurs du cou

Informations relatives à la position et aux mouvements de la tête

Informations relatives à l'angle tête-tronc

Noyau rouge

1

Mésencéphale

Formation réticulée

Pont

Noyau vestibulaire

Bulbe rachidien

Moelle épinière

Signaux en retour provenant de la moelle épinière

2

Faisceau rubrospinal

Faisceau réticulo-spinal médian

Faisceau réticulo-spinal latéral

Faisceau vestibu-lospinal médian

Activation

Inhibition

Inhibition

Activation

Fléchisseur

Extenseur

aux *centres moteurs corticaux* et *subcorticaux.* Les **efférences** du cervelet latéral se font principalement depuis les noyaux dentatus du thalamus moteur vers les *aires corticales motrices.*

Les **lésions du cervelet médian** entraînent des troubles de l'équilibration et de la motricité oculaire (vertige, nausée, nystagmus pendulaire) et une démarche tronculaire ataxique (mouvements incertains et excessifs).

Les **lésions des hémisphères cérébelleux** se traduisent par des troubles de l'initiation, de ta coordination et de l'arrêt des mouvements moteurs volontaires et dans la «reprogrammation» rapide du mouvement opposé (diadococinésie). Il s'ensuit le développement d'un tremblement au fur et à mesure que l'objectif prévu approche *(tremblement d'intention},* une déténor.ition de la capacité d'apprécier les distances *(dy\métrie)* et de terminer les mouvements *(phénomène de rebond}* , l'enchaînement des mouvements rapides n'est plus possible : on parle d'*adiadococinésie.* De plus, l'élocution est lente, monotone et de mauvaise qualité *(dysarthrie).*

L'ensemble du cortex cérébelleux assure de manière unitaire des fonctions d'organisation et de connexion. Les fibres **sortantes** du cortex cérébelleux sont formées par les neurones provenant des $15 \cdot 10^6$ *cellules de Purkinje.* Elles ont, par l'intermédiaire du GABA, une action *inhibitrice* sur les neurones des noyaux fastigial, emboliforme, dentatus et latéral vestibulaire (Deiters) avec lesquels elles sont connectées (F, à droite).

Entrées. Les afférences de la moelle épinière (faisceau spinocérébelleux) qui font relais dans *Volive inférieure* se prolongent par les **fibres grimpantes** *excitatrices* (ayant pour transmetteur l'aspartate) qui divergent (1:15) transversalement sur des unités longitudinales, les lambeaux des cellules de Purkinje agencés en stries donnant ainsi un *foyer d'excitation sagittale.* A ce niveau se terminent aussi des fibres sérotoninergiques émanant du *noyau du raphé* et des voies noradrénergiques provenant du *locw coeruleus.* Les **fibres moussues** (afférences pontine, réticulaire et spinale) stimulent les *cellules granuleuses*, dont les axones présentent des parties en forme de T *{fibres parallèles)* et sont réorganisés dans les couches moléculaires avec une *haute convergence* (environ 10°' : 1) puis atteignent quelques mm plu.s loin les lambeaux des cellules de Purkinje qu'elles excitent *: foyer d'excitation longitudinal,* il est bien montré que le système des fibres grimpantes (il existe au niveau du «point de décussation» une orientation des foyers d'excitation vers la même direction) s'affaiblit alors que les afférences des fibres moussues vers les cellules de Purkinje se renforcent. De nombreux interneurones (cellules de Golgi, cellules steliaires et cellules granuleuses) augmentent le contraste du modèle de stimulation au niveau du cortex cérébelleux par inhibition latérale ou par rétroinhibition.

Motricité posturale

II existe déjà au niveau de la **moelle épinière** des réflexes relativement simples comme les *réflexes d'étirement* (p. 316) mais on peut aussi rencontrer des ensembles moteurs plus complexes comme ceux mis enjeu dans le *réflexe de flexion* et quelques *réflexes de marche* (p. 320).

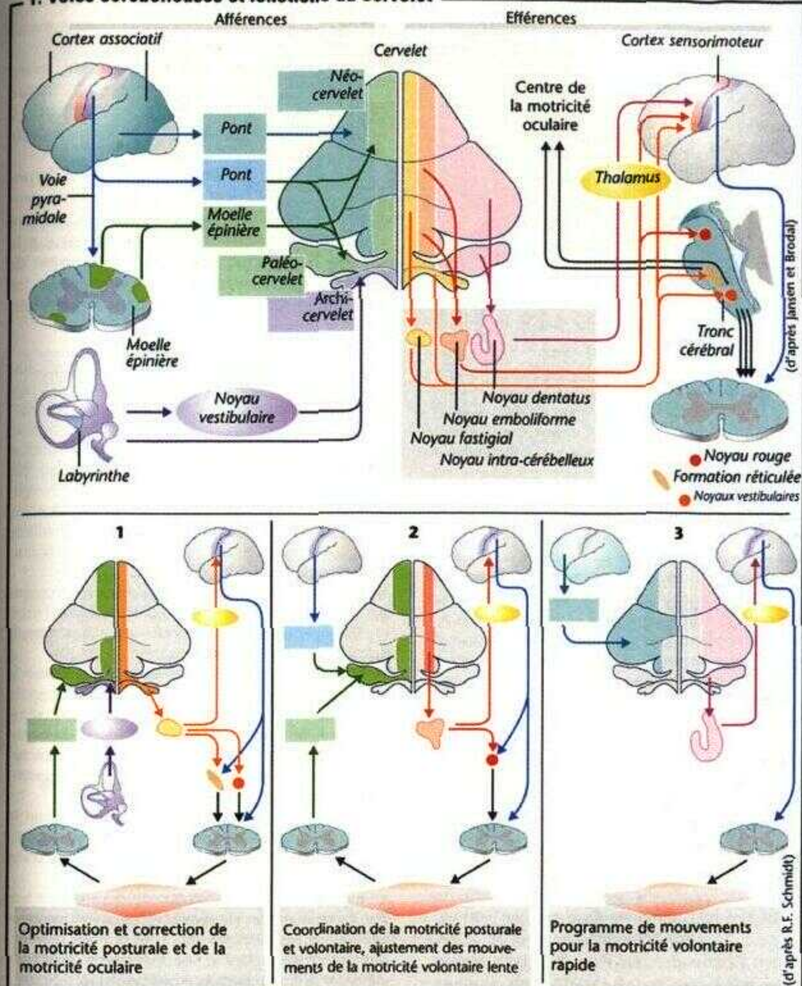
La section de la moelle épinière **(paraplégie)** se traduit, en dessous de la lésion, par une défaillance de tous les réflexes périphériques *(a réflexie, choc spinal*), puis, plus tardivement par une récupération de certains réflexes.

Normalement les réflexes spinaux sont modulés par les centres supraspinaux (E). La motricité posturale est contrôlée en premier lieu par les **centres moteurs du tronc cérébral** (El) : *noyau rouge, noyaux vestibulaires* (en particulier le noyau latéral de Deiters), et une partie de la *formation réticulée.* Ces centres constituent les relais des **réflexes de posture** et de **redressement,** dont la fonction est de maintenir (involontairement) la *posture* et 1'*'équilibre du corps.* Les réflexes de posture déterminent le *tonus musculaire* et *V accommodation du cristallin* (p. 343 C). **Des afférences** en provenance du labyrinthe *{réflexes toniques labyrinîhiques}* et des propriocepteurs du cou *(réflexes toniques cervicaux}* modulent ces réflexes. Ces mêmes afférences interviennent dans les *réflexes de redressement* (réflexes labyrinthiques et cervicaux) dont le rôle est de toujours ramener le corps dans sa position normale. C'est d'abord le tronc (en réponse aux afférences des propriocepteurs du cou) qui est ramené dans sa position normale. En outre, des afférences en provenance du cervelet, du tronc cérébral (C), des yeux, des oreilles, du nez (odorat) et des récepteurs cutanés modulent aussi ces réflexes de redressement. Par ailleurs, les *réflexes statocinéîiques* qui interviennent par ex. dans la préparation au saut ou dans le nystagmus (p. 360) sont également importants pour la posture et l'équilibration.

Les voies **descendantes** en provenance du *noyau rouge* et des *partie', médullaires de la formation réticulée (faisceau rubrospinal* et *réticulospinal latéral)* exercent un effet inhibiteur sur les motoneurones a et y (p. 316) des extenseurs et un effet excitateur sur les fléchisseurs (E2). Inversement, les voies descendantes en provenance du noyau de Deiters et des parties pontiques de la formation réticulée *(faisceau vesîibuîospinal* et *réticulospinal médian)* inhibent les fléchisseurs et stimulent les fibres a et 7 des muscles extenseurs.

La section du tronc cérébral en dessous du noyau rouge entraîne une *rigidité de décérébration* car, dans ce cas, c'est l'influence du noyau de Deiters sur les muscles extenseurs qui prédomine.

L'ensemble des fonctions **d'intégration et de** coordination du système moteur et des fonctions des



autres centres moteurs avec les *organes des sens*, peut être mis en évidence en prenant l'exemple d'une joueuse de tennis : pendant que son partenaire se prépare à envoyer la balle, elle oriente son corps dans la direction que va prendre la balle (*motricité volontaire*), mouvement qui nécessite un appui (sur la jambe droite) et un équilibre (du bras gauche) adéquats (*motricité posturale*). La motricité oculaire sert à « garder » la balle dans son champ visuel ; le cortex visuel analyse la trajectoire et la vitesse de la balle, le cortex associatif programme le mouvement de « renvoi de la balle » pour lequel il faut non seulement tenir compte de la balle, du filet, du terrain adverse, de la position du partenaire mais encore prévoir le recul dû au renvoi de la balle, recul qui devra être compensé par des mouvements d'équilibration. Grâce au programme moteur initié par le cervelet et les ganglions de la base, le cortex sensorimoteur fait exécuter le mouvement projeté ; la balle est non seulement frappée et renvoyée dans le terrain adverse, mais encore souvent animée d'un mouvement de rotation (« balle coupée ») par un coup porté tangentiellement (*motricité volontaire rapide acquise*).

Hypothalamus, système limbique

L'hypothalamus est le centre de coordination de tous les processus *végétatifs* ainsi que de la plupart des processus endocriniens (p 266 et ss) **De** plus c est le principal organe d intégration pour la régulation des *milieux intérieurs* **du** *rythme veille sommeil* ainsi que de la *croissance,* du *développement corporel et mental* et de la *reproduction de l espèce* II participe de nombreuses manières aux *informations sensorielles et humorales* (A) Enfin par ex les hormones peptidiques peuvent Jouer un rôle au niveau de la barrière hematoencephalique par le moyen de 1 *organe circumventnculaire* (p 224)

L hypothalamus est a même de réguler la *température corporelle* (p 224) grâce aux thermorecepteurs 1 *osmoîa rite* et 1 *équilibre hydrique* (p 168) par le moyen d osmorecepteurs enfin le maintien d une *concentration minimale en gluc ›se* par 1 intermédiaire de récepteurs au glucose D autres mfornidtions relatives aux milieux intérieurs lui parviennent par des neurones provenant de récepteurs dissémines sur 1 ensemble du corps comme par ex les thermorécepteurs de la peau les osmorecepteurs du foie (p 170) et les tensorecepteurs de 1 oreillette droite (p 214) En outre 1 hypothalamus fait intervenir 1 organe circumventriculaire de nombreux *récepteurs hormonaux* (p ır ex du LOitisol et 11 dngiotensme TI) lesquels interviennent dans ld régulation *homeo stasique du métabolisme énergétique* mais aussi pdr ex du cortisol de 1 ACTh et du CRH ainsi que de la leptme et de la CCK Enfin pour assumer ses fonctions ddns la **croissance** et la **reproduction** des informdtions relatives à 1 ouverture du col utenn juste avant la naissance du bébé ou la succion du noumsson aınsı que des *signaux hormonaux* provenant des gonades lui parviennent également par I intermédiaire de neurones afférents

Le système **limbique** est sous la commande de 1 hypothalamus (A) II régule le *comportement* inné et acquis *{«choix du programme»* v ci-dessous) et est le site pnviligie du comportement instinctif des motivations et des émotions («monde inteneur >) Le système limbique commande également 1 *expression des émotions* (peur colère, fureur ennui joie bonheur etc) ce qui est important pour les *repercussions* sur 1 environnement Inversement les *odeurs* agissent comme des signaux en provenance de 1 environnement et sont intimement liées au comportement c est ce que traduisent certaines expressions consacrées telles que une atmosphère familiale» (reaction d alarme mutile) ou «ne pas pouvoir sentir quelqu un» (alarme')

Le système limbique comprend une partie corticale *(hippocampe i,\rus parhippocampique gyrus cıngulus* qui font partie du cortex olfactif) et une pdrtie sub corticale *(corps amygdalien noyaux septaux noyau thalamique antérieur)* II existe des *connexions* reci proques avec i hypothalamus latéral (principalement pour le *rappel des programmes* v ci dessus) et avec les cortex temporal et frontal

Les relations avec le **cortex** servent avant tout a 1 intégration de la *perception* (importante dans la détermination du comportement) a 1 *évaluation des signaux* provenant du *monde extérieur* et au *contenu mnesique*

Programme comportemental (A) L hypo thalamus latéral peut a 1 aide d autres pio grammes contrôler les processus hormonaux aussi bien végétatifs que moteurs dont il a la charge II participe ainsi au déterminisme de notre comportement enfin il coordonne les activités hormonales et végétatives a 1 inteneur de notre organisme

On détermine ainsi

• un **comportement defensif** (reaction d alarme) avec des composdntes somatiques (mimiques de rejet rap prochement et écartement du bras mouvement d évite ment fuite ou contre attaque) hormondies (adrendii ıe cortisol) et végétatives (sympathique) la préparation de défense se traduit d un point de vue énergétique par une libération d acides gras une inhibition de 1 ınsι 11 nosecretion une augmentatıon de la pression sanguine de la respirdtion et de la vasculansation muscuinre mais une diminution de la vascularisation du tractus gastromtestmal etc

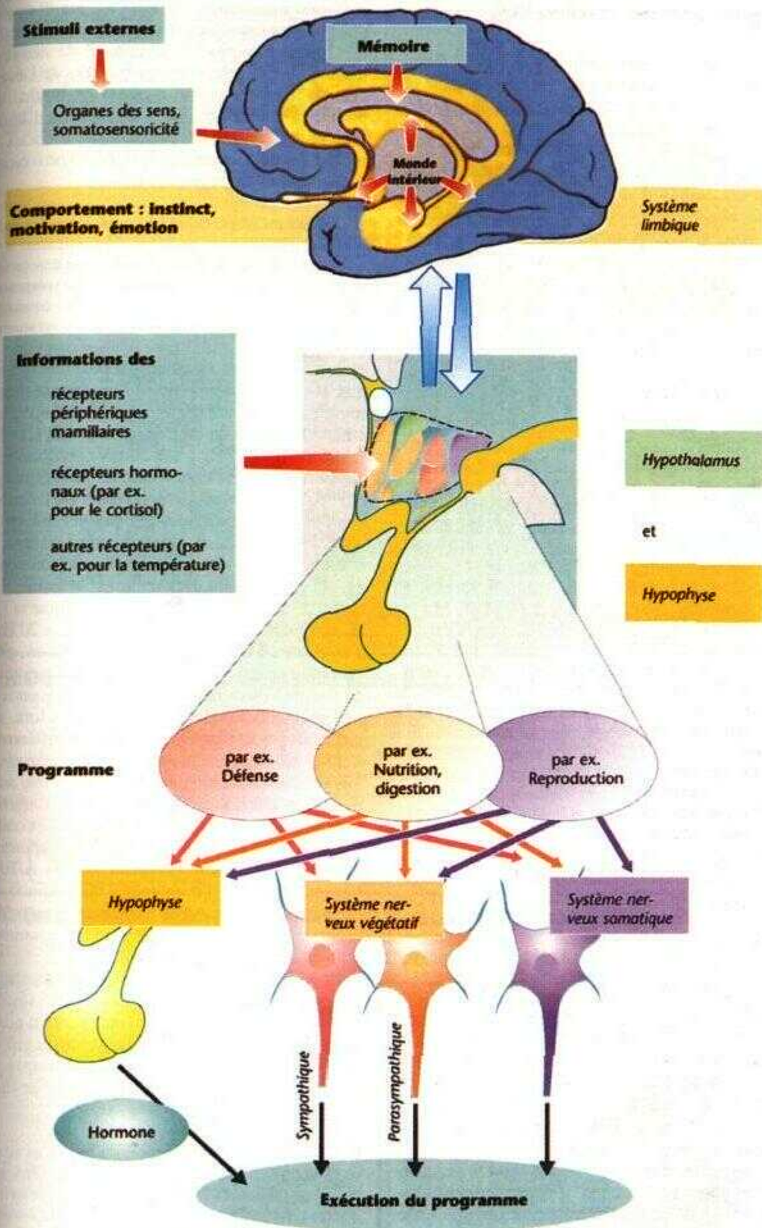
• un programme mis en jeu lors d un **exercice physique** qui comporte les mêmes composantes somatomotrı e végétative et hormondie que celles du comportement defensif mais non extériorisées

• un **comportement nutrihonnel** intervenant dans la prise alimentaire la digestion et 1 ingestion de liqui ILS comme par ex la recherche de nourriture dans un réf i gerateur ld préparation de boissons 1 activité parasy n pathique avec régulation des sécrétions du tractus gastromtestmal ou la diminution de 1 activité ITIUSLLI laire en période postprandiale etc

• un **comportement reproductif** qui comprend la recherche du partenaire les mécanismes nerveux le 1 excitation sexuelle la régulation hormonale au COLIS de la grossesse (p 304)

◆ une **reaction thermoregulatnce** qui apparaît! lors de 1 exposition a des températures extérieures extremes et/ou lors d exercices physiques très pénibles (prodι tion de chaleur élevée) de manière a mamtel constante la température du noyau central (p 224)

Les voies **du système** monoaminergique (neurones *noradrenergiques dopaminergiqii s* et *serotomnergiques)* sont particulierement importantes pour la régulation comportement ı globale qui s étend du tronc cérébral a toutes 1 autres parties du cerveau La stimulation expeı mentale principalement des zones adrenigiques conduit a un renforcement positif (eve 1 de 1 intérêt recompense) tandis que les neu rones serotonmergiques font partie d un sy terne de désintéressement > Les système monoarninergiques sont aussi des sites d action pour plusieurs produits *pharmaceutiques psy chotropes*


A. Système limbique et hypothalamus
Stimuli externes
Mémoire
Organes des sens, somatosensoricité
Monde intérieur
Comportement : instinct, motivation, émotion
Système limbique
Informations des
récepteurs périphériques mamillaires
récepteurs hormonaux (par ex. pour le cortisol)
autres récepteurs (par ex. pour la température)
Hypothalamus
et
Hypophyse
Programme
par ex. Défense
par ex. Nutrition, digestion
par ex. Reproduction
Hypophyse
Système nerveux végétatif
Système nerveux somatique
Sympathique
Parasympathique
Hormone
Exécution du programme

Organisation corticale, EEC

Le cortex cérébral possède des capacités fonctionnelles dans de nombreux domaines comme la *perception consciente*, la *réalisation de projets, l'action* et la *motricité volontaire* (p 322 et ss.).

Organisation et connexions intracorticales (A) Le cortex cérébral est constitué de *six couches* (I-VI) disposées parallèlement à la surface de l'écorce cérébrale Le cortex cérébral est ainsi structuré de manière *verticale* sous forme de *colonnes corticales* ou de *modules corticaux* (épaisseur 0,05 - 0,3 mm, profondeur 1,3 - 4,5 mm) qui traversent les six couches

Les voies afférentes spécifiques et non spécifiques du thalamus se terminent respectivement sur la couche [V, et sur les couches 1 et II (A3), celles provenant des autres au es corticales sur la couche 11 (A2) Les grandes et les petites cellules pyramidales (A1, 80 % des cellules corticales) se trouvent dans les couches V et III respectivement (la plupart ont pour transmetteur le glutamate, par ex dans le stnatum, p 325 D) Les *axones* des cellules pyramidales quittent la couche VI dans la colonne qui leur est propre pour former les voies de sortie du cortex, la majorıte de ces axones se dirige vers d'autres aires corticales ipsilatérales (fibres associatives) ou controlaterales (fibres commissurales) (A2) et seulement une petite partie vers la périphérie (A4 et p 325 C) Les cellules pyramidales ont localement des interactions entre elles par des collatérales axonales Le *dendnîe apical* des cellules pyramidales se dirige vers la couche la plus superficielle des colonnes corticales II présente a sa surface plusieurs soulèvements en forme d'epme (**spines**), qui se terminent au mo)en de nombreuses synapses sui des fibres thalamocorticales, associatives et commissurales Les fibres afférentes agissent toutes au moyen de différents transmetteurs comme la noradrenalme la dopamme, la serotomne, i'acetylcho-Ime et l'histamine Le traitement d'information au niveau cortical s'effectue au moyen de cellules stel" laires, morphologiquement différentes (Al), certaines sont excitatrices (ayant comme transmetteur le VIP, la CCK et d'autres peptides), d'autres sont mhibitnces (GABAergiques) Les dendntes des cellules pyramidales comme des cellules stelldires rejoignent aussi des colonnes voisines, si bien qu'il existe des milliers d'interactions entre les colonnes cellulaires Les synapses des cellules pyramidales sont capables de modifier leur activité (plasticité), ce qui est important dans les processus d'apprentissage (p 336)

Potentiel corticaux. Comme dans le cas de l'ECG, il est possible d'enregistrer l'ensemble des variations de potentiel du cortex cérébral sur toute la boîte crânienne à travers le scalp (cuir chevelu) c'est **l'électroencéphalogramme (EEG; B)** Sa contribution principale est de délivrer aux *synapses des cellules pyramidales* à partir de PPSEs un PPSIs relativement peu important (p. 50 et ss.). Ceux-ci se traduisent sous forme de rythme visible sur le trace EEG mais apparaissent seulement de manière directe sur le cortex (ondes a et 7 lors de l'éveil conscient), sous forme d'ondes corticales de moindre fréquence en provenance d'autre régions cérébrales *(entraînement)*, d'ondes ex provenant du thalamus et d'ondes 0 provenant probablement de l'hippocampe

Les **variations de potentiel EEG** vers le bas (contrairement a l'ECG) sont positives conformément a la convention Cependant, pour simplifier, une depolansation (stimulation) du cortex profond et une hyperpokirisation des couches superficielles corticales conduit a l'apparition d une pointe vers le bas (+) et inversement

Normalement, ces variations de potentiel (traces électroencéphalographiques) sont surtout déterminées par le *degré d'éveil et* varient aussi bien en amplitude (a) qu'en fréquence *(f)* **(B,** C) les ondes a (f ≈ 10 Hz , a » 50 uV) prédominent chez l'adulte détendu (au repos, les *yeu\ferme\l* habituellement elles se présentent de manieie simultanée sur plusieurs dérivations, on paile *S EEG synchronisé* Si les yeux restent ouverts si d'autres organes des sens sont stimulés ou M par ex un calcul mental difficile est effectué, les ondes a disparaissent (blocage du rythme a) et on enregistre à leur place des ondes p (f ≈ 20 H/ a inférieure à celle des ondes a), v par ex plus particulièrement les tracés occipital (B) ou pariétal lors de l'ouverture des yeux La fréquence et l'amplitude des ondes apparaissent dès lors, sur différents points d'enregistrement, très différentes *(l'EEG est dit désynchronisé)* Les ondes P revelent une intensification de l'attention et une augmentation (par l'adrénaline par ex) de l'acti\ rc («arousalactivity»)duSRAA(p 322) Lesond s Y (> 30 Hz) se rencontrent lorsque l'on apprer 1 Au cours de *l'endormissement* (stades A/B/> sommeil léger [D]) on enregistre des *ondes* -9 ‹ e moindre fréquence qui se transforment en ondes encore plus lentes *(ondes* ô) pendant le *somme i l profond* (stades D/E, **C, D)**

En clinique, l'EEG joue un rôle diagnostique important, par ex en cas d'épilepsie (ondes *convulsives* et *ondes-pointes* localisées ou géni rahsees, C), pour l'appréciation du degré de motricité du cerveau, pour la surveillance de l'anesthésie enfin pour la détermination de mort cérébrale *(EEG plat).*

Pour localiser précisément les foyers d'activité au niveau cortical, on peut combiner l'EEG avec / *enceplwfognphie magnetique* (MEG) (d'ou une meilleure resolution quelques mm), il est alors possible de mesurer a travel la boîte crânienne et grâce aux courants ioniques corti eaux induits, les plus petits *champs magnetiques*

A. Couches corticales I-VI (colonne corticale présentée de manière répétée)

Colonnes
Surface
I
II
III
IV
V
VI

1 2 3 4

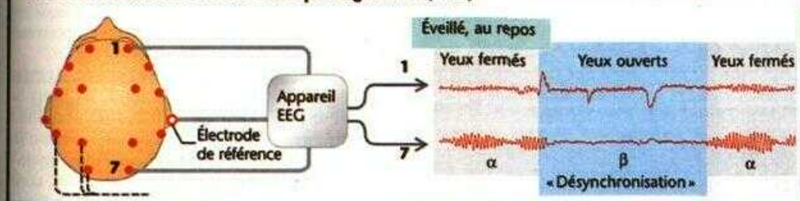
I
II
III
IV
V
VI

Cellule pyramidale
Axone
Cellule stellaire
Dendrite apical
Cellule pyramidale
Collatérale axonale
Fibres associatives
Fibres commissurales
Cellule stellaire
Fibres thalamo-corticales non spécifiques
Fibres commissurales
Fibres associatives
Fibres thalamo-corticales spécifiques

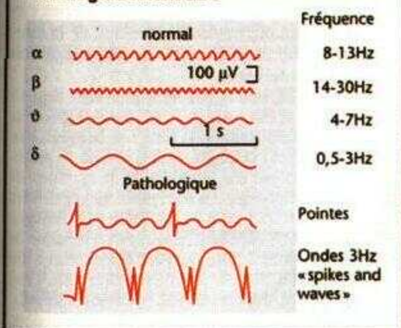
Neurone
Liaisons cortico-corticales
Afférences thalamiques
Efférences cortico-bulbaires et spinales

(d'après Szentágothai et Birbaumer/Schmidt)

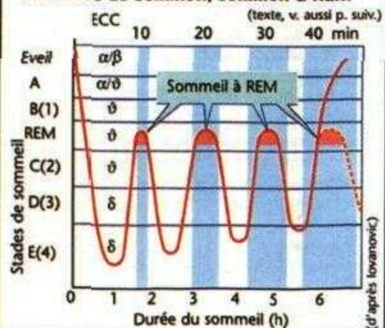
B. Dérivations de l'électro-encéphalogramme (EEG)



C. Enregistrement EEG



D. Stades de sommeil, sommeil à REM



Comportement veille-sommeil, rythme circadien

Les différents **stades de sommeil** (p 333 D) peuvent être mis en évidence grâce a 1 EEG (p 332) Lorsque 1 on quitte 1 état d éveil yeux fermes (ondes a) nous entrons de manière consciente dans une *phase d endormissement A* qui s installe peu a peu et au cours de laquelle les ondes a se raréfient avant de disparaître complètement Nous atteignons alors successivement et graduellement les *stades de sommeil B* (= stade 1) avec des ondes ft C (= stade 2) caractérise par des ondes en forme de fuseaux (fuseaux de sommeil) et plus tard par de larges ondes pointes (complexes K) et finalement les *stades de sommeil D* et *E* (= stades 3 et 4) com portant des ondes ô dont 1 amplitude augmente petit a petit et dont la fréquence atteint un minimum au cours de la phase E (p 333 D) Ce sommeil profond est encore appelé **sommeil** SWS (slow wave sieep) Du stade 1 au stade 4 le seuil d éveil augmente petit a petit et atteint son maximum environ une heure après le début de la phase d endormissement Le sommeil est a nouveau plat et le premier stade REM de som meil est de nouveau atteint Ainsi se termine le premier *cycle de sommeil* et nous dormons a nouveau profondement Dans le **sommeil REM** (« sommeil de rêve) la plupart des muscles squelettiques sont relaxes (inhibition du motoneurone) pourtant les fréquences respiratoire et cardiaque augmentent des contractions sou daines des doigts ou de la face apparaissent une stimulation du pénis ainsi que des mouvemens oculaires rapides (rapid eye movements) sur viennent également Tous les autres stades du sommeil sont globalement appelés sommeil N(on)REM Lorsqu on se réveille d un som meil REM on se souvient beaucoup mieux des **rêves** que si 1 on se réveille d un sommeil NREM Un cycle de **sommeil** dure environ 90 mm et se répète 4 ou 5 fois par nuit (p 333 D) Au fur et a mesure que 1 on se rapproche du matin le sommeil NREM se raccourcit et les ondes s applatissent tandis que la durée des phases de sommeil REM au nombre de 10 envi ron dépasse les 30 min

Les nourrissons dorment longtemps (environ 16 h/j avec 50% de phase de sommeil REM) les enfants de 10 ans environ 10 h (20% de sommeil REM) tandis que les jeunes adultes dorment seulement 7 8 h enfin au dessus de 50 ans 6 h de sommeil suffisent (avec dès lors 20% de sommeil REM) Le sommeil SWS repre sente alors de maniere évidente la part ld plus impor tante du stade C (= 2) Lorsque 1 on est arrdche au sommeil d REM (réveil durant cette phase) la durée du sommeil a REM peut augmenter au cours des nuits sui vantes Le sommeil *d* REM est ainsi rattrape Les 2 3 premiers cycles de sommeil **(noyau** du **sommeil**) sont *essentiels* L absence totale de sommeil conduit a la mort Le mécanisme en cause est jusqu a t-e jour mconnu d autant que 1 on connaît peu de chose sur le rôle physiologique du s,ommeil

Le cycle journalier veille-sommeil et d autres rythmes circadiens (diurnes) sont sous le contrôle d un *générateur rythmique endogène* (« horloge interne ») qui se trouve dans le noyau suprachiasmatique (NSC) de 1 hypothalamus (A) La période circadienne endogène dure che/ 1 homme 24 a 25 heures Ce rythme endogène ne peut exister qu en état d isolement total clé 1 environnement (cave sans fenêtre grotte etc **B)** Ce rythme est normalement *synchronise* (v ci dessous) sur une période de 24 heures par un «*marqueur de temps externe*» Lors d un deçà lage horaire (voyage lointain dans le sens est ouest) il faut compter plusieurs jours de resynchronisation (/t *1 lag)*

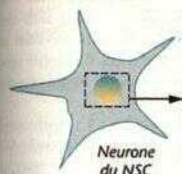
Des **décalages»** plus importants de 1 horloge een traie endogène ont été découverts récemment (Al) Les neurones du NSC rente rment les protéines CLOCK et BMAL1 qui etabhssenlî une liaison avec leur domaine spécifique PAS entraînant la formation *d* un heterodi mère Ce dimere CLOCK BMAL 1 pénètre dans ILS noyaux cellulaires ou ill se lie par une sequence promo tnce (E Box) a un gène d oscillateur per(iode) 1 ou per2 et per3 et active ainsi la transcription de ce gène Apres une temps de latence ceux ci vont s exprimer a travers trois protéines PERI PER2 et PER"Î qui pir leur propre trunere bloqjueront 1 effet (ou 1 action) de la CLOCK BMAL 1 term ant ainsi la boucle de rétroaction négative La manière pair laquelle ce cycle provoque les reactions neuronales die resynchronisation (potentiel membranaire) n est p is encore clairement établie

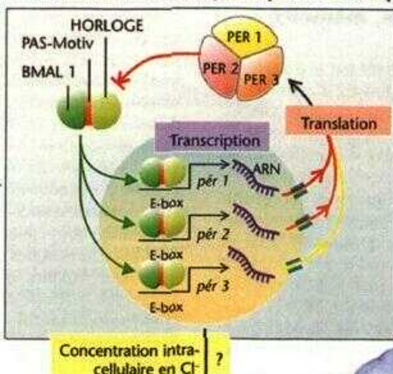
Le plus important **marqueur de temps externe** pour la synchronisation de 24 h est la *lumière du jour* celle ci a partir de certaines cellules ganglionnaires de la rétine informe le NSC par 1 mtermedi.aire du faisceau retmohypo thalamique (A2, 3) Les cellules du NSC sont couplées les unes au'x autres (A3) et sont a 1 on gme par 1 intermédiaire de différents systèmes effecteurs du SNC (A4) des modifications cir cadiennes des secretiions hormonales de la tem perature centrale et du rythme veille sommeil (A5etB **en haut)**

Selon la phase du r_ythme endogène dans laquelle on se trouve le marqueur de temps freine ou acceleie celui ci Les informations du marqueur de temps pai viennent jusqu a 1 **epipihyse** (glande pinéale) et prov quent a ce niveau une inhibition de la sécrétion de 1 hormone **melatomne** La melatonme agit également au niveau du NSC Lors d un voyage en pays étranger la prise de melatonine peut raccourcir 1 adaptation de manière importante ellle agit par 1 intermédiaire de récepteurs MT_2 du NSC au niveau duquel elle a uni-action sédative stoppamt les très nombreuses stimula tions nerveuses noctuirnes (en absence de lumière v ci dessus)

A. Générateur du rythme circadien dans le noyau suprachiasmatique (NSC)

1 Couplage génétique rétroactif dans les cellules du NSC (oscillateur)

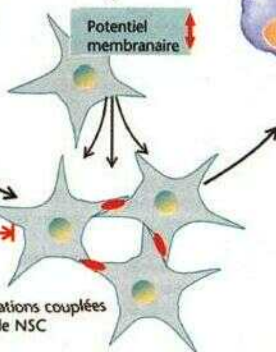




Concentration intracellulaire en Cl^- ?

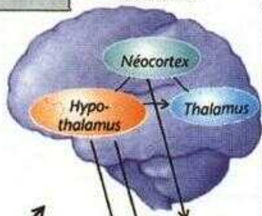


2 Marqueur de temps



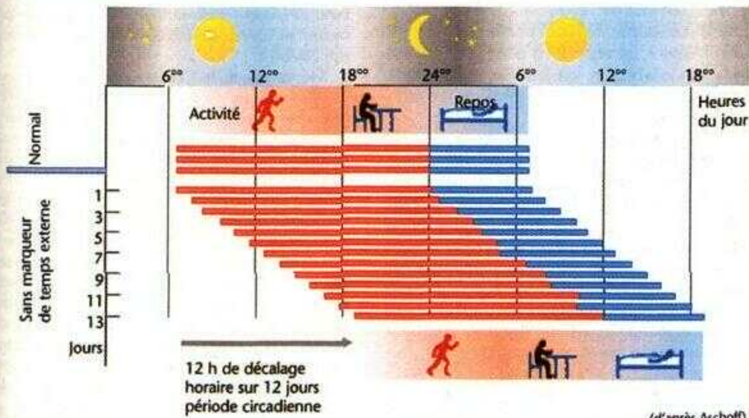
3 Oscillations couplées dans le NSC

4 Système effecteur dans le SNC



5 Périodicité circadienne
de libération du CRH
de la température du noyau central
du rythme veille-sommeil

B. Périodicité circadienne du rythme veille-sommeil



(d'après Aschoff)

Conscience, langage, mémoire

La **conscience** est caractérisée par le *pouvoir de focaliser son attention,* la *faculté d'abstraction,* la *faculté de verbalisation* qui consiste à exprimer les événements par des mots, la capacité d'élaborer des *projets* à partir d'expérience passées, la *prise de conscience de soi* et la *faculté d'établir des valeur!,.* La conscience est capable de maîtriser, par ex., les situations inhabituelles ou difficiles que nous rencontrons dans la vie de tous les jours *{faculté d'adaptation).* Nous ne disposons que de très peu d'informations concernant l'activité cérébrale (LCSC, v. ci-dessous) qui gouverne la conscience et contrôle le pouvoir d'attention, en dehors du fait qu'elle nécessite une interaction entre *Y activité du système sous-cortical* et la formation réticulée (p. 322) ; celle-ci inhibe notamment au niveau du thalamus les afférences en provenance du cortex via le striatum (p. 326).

L'attention. Les informations recueillies par les récepteurs sensoriels sont transmises dans la *mémoire sensorielle* (A) en une fraction de seconde puis comparées et traitées avec le contenu de la mémoire à long terme. Lors de situations de routine, comme celle que l'on rencontre par ex. dans la circulation automobile, ces informations inconscientes ne sont pas prises en compte (attention automatisée) si bien qu'elles n'interfèrent pas avec l'arrivée d'autres informations (par ex. une conversation en voiture). Notre *attention volontaire, contrôlée (juste)* est stimulée par l'arrivée de stimuli inhabituels ou par leur nombre important (par ex. la place donnée aux choses prioritaires), la réaction qui en découle est possible *(limite de capacité du système de contrôle,* LCSC) parce qu'une bonne partie du fonctionnement cérébral. est involontaire. La capacité d'attention pour les choses fondamentales est limitée, si bien que nous ne pouvons normalement porter notre intérêt que sur une chose à la fois.

Il existe une **mémoire implicite** *(procédurale)* dont le rôle est d'emmaganiser fidèlement les choses apprises comme par ex. le savoir associatif (réflexes conditionnés ; par ex. p. 236) ou non associatif (réflexes d'habituation et de sensibilisation). Les ganglions de la base, le cervelet, le cortex moteur, les centres amygdaliens (réaction émotionnelle) etc. sont impliqués dans cette mémoire inconsciente.

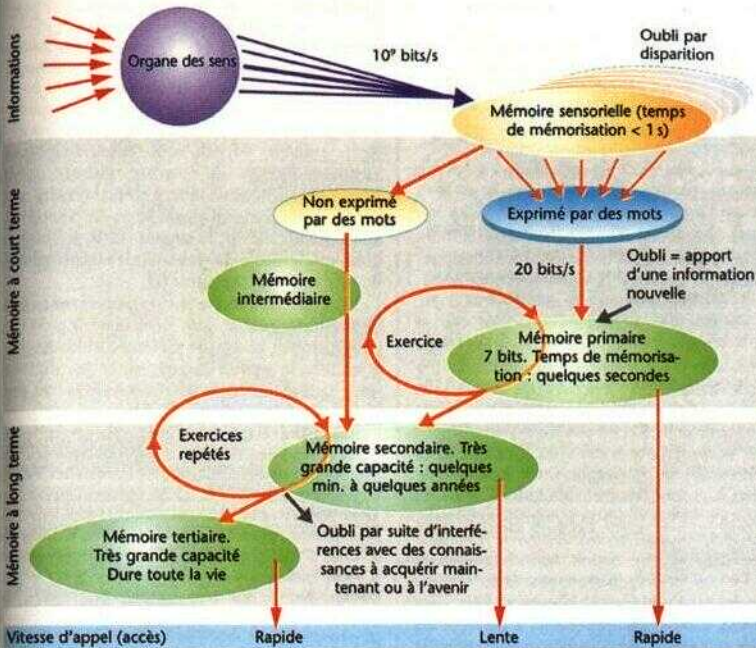
La **mémoire explicite** *(déclarative, mémoire du savoir)* au contraire emmaganise le réel (savoir sémantique) et les faits vécus dans l'expérience personnelle (savoir épisodique). **L'***accumulation* des informations s'effectue dans les *aires associatives* uni- et polymodales sous le contrôle du *système temporal médian* (hippocampe, cortex hippocampique péri- et entorhinal). Elle tient compte du *contexte* temporel et local des événements pour emmagasiner l'ensemble des données dans les *spines* des dendrites corticaux (p. 322) situés au niveau des aires associatives. Le rappel du contenu mnésique nécessite la mise en jeu d'un certain nombre d'événements.

La **connaissance explicite** (A) commence dans la *mémoire sensorielle* qui ne retient l'information venant des sens (de manière automatique) que pendant un temps *très court (*< \ s) Une petite partie de ces informations parvient à la *mémoire primaire* qui ne retient que 7 informations environ par unité de temps (par ex. des groupes de chiffres) et durant quelques secondes seulement *(mémoire à court terme).* Mais pendant ce temps, la plupart de ces informations auront été *verbalisées (traduites en mots).* La *mémorisation à long terme* dans la *mémoire secondaire* se fait par le moyen d'exercices répétés ou *consolidation.* Le rappel de ces informations est toutefois relativement long à mettre en œuvre. La *mémoire tertiaire,* par contre, ne peut stocker que les messages fréquemment répétés (écriture, lecture, noms propres) ; cette mémorisation durera la vie entière tout en restant d'un accès très rapide.

L'acquisition de la *mémoire* primaire *(mémoire à court terme)* s'effectue probablement grâce à *\'excitaîion répétitive* de circuits neuronaux en boucle, alors que des *mécanismes biochimiques* prévaudraient dans la formation de la *mémoire à long terme.* Accessoirement, des *événements donnés* étalés dans le temps peuvent, par l'apprentissage lié à une stimulation répétée sur plusieurs heures ou plusieurs jours, aboutir au *renforcement de liaisons synaptiques* **(LTP,** long-term-potentiation} au niveau des pointes dendritiques et jouer un rôle essentiel.

Mécanisme de la **LTP.** La libération présynaptique de glutamate (p. 55 F) active le récepteur-AMPA et crée ainsi un courant entrant de Na^+ qui dépolarise la membrane postsynaptique. Suite à cette dépolarisation postsynaptique, les canaux ioniques-Mg^{2+} sont inactivés (bloqués), dès lors, le récepteur-NMDA est aussi activé d'où l'entrée de **Ca^{2+}** dans la cellule. De ce fait, la concentration cytosolique du Ca^{2+}, $[Ca^{2+}]_i$, augmente. Lorsque ce mécanisme se répète souvent, il entraîne l'autophosphorylation de la calmoduline par l'intermédiaire de la Ca-M-kinase II (p. 36) ; ce mécanisme se poursuit Jusqu'à ce que la $[Ca^{2+}]$ diminue à nouveau. La Ca-M-kinase II entraîne la phosphorylation des récepteurs-AMPA (augmentation de sa conductance) et accroît son entrée dans la membrane postsynaptique tant et si bien que le transport synaptique se prolonge (LTP).

Troubles de la **mémoire** (amnésies). Cliniquement, on distingue les *amnésies rétrogrades* dans lesquelles on



observe une perte de la mémoire primaire et, de façon passagère, des difficultés à se rappeler des souvenirs stockés dans la mémoire secondaire (origine : une commotion cérébrale, un électrochoc etc.) et les *amnésies antérogrades* dans lesquelles on note une incapacité à transférer de nouvelles informations de la mémoire pnmaiie à la mémoire secondaire *(syndrome de Korsakoff}.*

Le **langage** (v. aussi p. 370) sert d'une part de *mo\en de communication : réceptions d'informations* par les yeux, les oreilles ou même par le toucher par ex. chez les aveugles, et pour / *'émission d'informations* par le biais de l'écriture et de la parole. D'autre part, il est nécessaire pour rendre conscientes les impressions sensorielles, c'est-à-dire concevoir des *idées,* élaborer des *concepts,* qui pourront ensuite être *exprimés* par des mots. Ainsi une *économie de stockage* est possible au niveau mnésique. L'élaboration ainsi que le traitement des concepts et du langage ne sont pas représentés de façon symétrique dans les deux hémisphères. Chez le sujet droitier, l'hémisphère gauche est dans la majorité des cas le siège principal du langage *(hémisphère dominant, région temporale* majeure), chez le gaucher c'est l'hémisphère droit dans 30-40% des cas. L'*hémisphère non dominant* est donc important pour la reconnaissance des mots, la composition musicale et pour de nombreuses exécutions averbales (par ex. la musique, la perception spatiale, **la** reconnaissance des visages).

L'illustration de ces faits est confirmée par l'observation de malades chez lesquels on a été amené à pratiquer une section des connexions interhémisphériques (à cause d'épilepsie grave). Ces **malades** porteurs d'un **split-brain** sont tout à fait capables de nommer un objet s'ils le touchent de leur main droite car les informations sensorielles qui en proviennent sont traitées par l'hémisphère gauche. Par contre ils en sont incapables s'ils utilisent leur main gauche car le traitement de l'information a lieu dans l'hémisphère droit. C'est pourquoi la section complète des connexions interhémisphériques s'accompagne de désordres plus importants que d'autres sections, et qu'une telle opération n'est pas encore exécutée sur des malades porteurs d'autres accès convulsifs graves,

Clie

Le SNC renferme ~ 10" cellules nerveuses et 10 fois plus de **cellules gliales** *(ohgodendrocytes astrocytes cellules ependymaires microglie* A) Les **ohgodendrocytes** (ODC) forment des *gaines de myéline* entourant un mais vraisemblablement plusieurs axones simultanément (A)

Les astrocytes (AC) participent dans le SNC à 1 homeostasie extracellulaire des ions $\mathbf{K^+}$ et **H*** lors d une stimulation de fréquence élevée les neurones libèrent des *ion', K^+* dans 1 interstitium (B) Une augmentation de la concentration interstitielle en K et donc une depolansation mdesi râblé du neurone (équation de Nemst p 32 eq 1 18) entraîne une modification de 1 AC qui va capter le K en excès Le processus est identique avec les ions H^+ Lorsque les AC sont unis par 1 intermédiaire de *gap junctions* (p 16 et s) ils peuvent fournir ensemble une grosse partie de leur charge locale en $\mathbf{K^+}$ ou H aux AC voisins (B)

Les AC *protègent le domaine synaptique de* son entourage au moyen de fines lamelles de manière a ce que les transmetteurs libères ne puissent perturber d autres synapses alentours Les AC peuvent également *capturer* le *transmet leur* et supprimer son action Ainsi le glutamate (Glu) est transforme en glutamme (GluNH,) au niveau intracellulaire et est reexporte dans 1 in terstitium d ou il sera a nouveau recapte par les cellules nerveuses et resynthetise en glutamate (*recyclage du transmetteur* **B)**

De nombreux AC ont d une pdrt des **récepteurs au transmetteur** (le glutamate pai ex détache par vague le Ca^{2+} d un AC a un autre) d autre part sont capables de modifier dans une situation donnée la concentration en $Ça^2$ mtracytosohque du neurone si bien que 1 on peut dire que les deux types de cellules agissent simultané ment Les AC inter\iennent dans le transport de substance entre les capillaires sanguins et les neurones et parûLipent ainsi grâce a la neoalue ›genese a 1 *homéostasie energe tique* des cellules nelveuses Pendant les premiers stades de la différenciation Lmbryonnaire les AC par leur étire ment long et étendu ervent de support aux cellules ner veuses indifférenciées Lt les guident dans la bonne direction participant ainsi a 1 *ébauchc des structures* du SNC Ils permettent ıussı lors du développement du SNC le bon déroulement de 1 expression des gènes dans les cellules nerveuses en partie grâce aux *facteurs de croissance* (NGF = nei\e growth tactor BDGF - bram denved growth factoı GDNF = glial denved growth fac tor) qui dirigent les cellules ghales le GDNF agit comme un facteur trophique pi ur les cellules nerveuses adultes

La **microglie** (A) possède une immunocompetence mise en]eu lors de lésions ou d infections du SNC et joue un rôle compar ible lux macrophages en dehors du SNC (p 94 et ss) 1 es **cellules ependymaires** tapissent les cavités internes du SNC (A) Les cellules gliales ont la possibilité de se diviser et peuvent de ce fait être à 1 origine de la formation de **cicatrices** (foyer epilep tique possible) ou de **tumeurs** (gliome)

Gustation

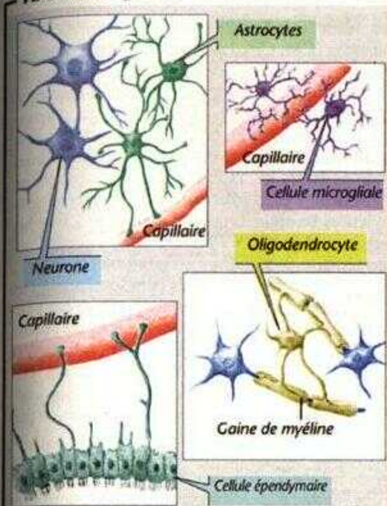
Chacune des 50 100 cellules sensorielles *secon daires* de la langue (qui se renouvellent toutes les 2 semaines) sont solidaires des 5000 *bour geons du goût* (D) Les stimulations sensorielles sont acheminées jusqu aux terminaisons des nerfs crâniens VII IX et X puis transportées jusqu au *noyau du tractus solitaire* pour atteindre enfin après une grande convergence (a) le gyrus postcentral via le noyau ventral du thalamus (p 323 B la langue) et (b) le système limbique grâce a des collatérales transitant par le pont et 1 hypothalamus (C)

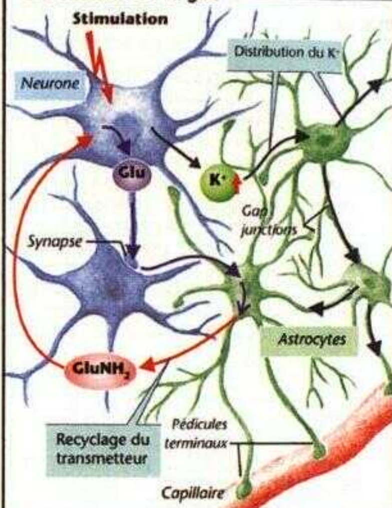
II existe des récepteurs a quatre **saveurs ton damentales** *lucre wle acide* et *amer* dont la répartition et la densité différent sur la langue toutefois la qualité du *goût* sucre des aliments est plus spécialement déterminée grâce au glu tamate L monosodique (GLM)

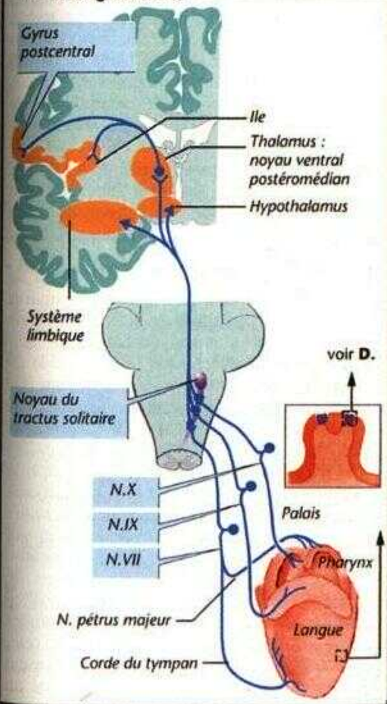
Les **chemorecepteurs du goût** permettent de rec n naître les qualités suivantes le **sale** qui permet d dp precier les cations (Na K etc) mais les anı ns jouent également un rôle Le Na par ex agit par 1 in termediaire du canal Na qui permet la depolansal on des cellules sensorielles L **acide** les ions H bloquent le canal K ce qui entraîne également la depolansati] L **amer** une grande famille de gènes (> 50) sert de codage pour de nombreux récepteurs a ! amer La majorité des cellules sensorielles sont sensibles a diverses protéines spécifiques ch ique protéine étant plus spécifique d un type de récepteur si bien qu en définitive les récepteurs sont sensibles a toutes 1 s variétés d amer L information très large est transm e (par le moyen de ta protéine G *a gustducine) pv* i signal avertisseur (v ci dessous) qualifiant seulem il 1 amer ce qui ne donne aucune idée sur la sorte le substance amere Le **sucre** les cellules spécifiques u goût renferment un capteur metabotrope sensible u glutamate (mGluR4) dont la stimulation abaisse 11 concentration cytosolique en AMPc et dont 1 acti\ati ı est a 1 origine d une très grande augmentation de !a concentiation en GLM mécanisme identique a cel ı des mGluR4 du cerveau

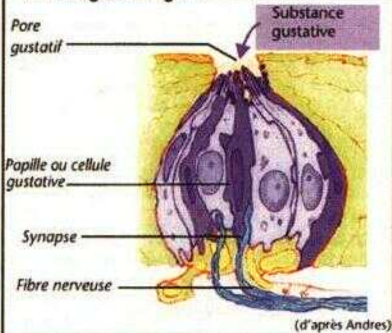
Seuils **de perception.** Le *seuil de reconnais sance* pour le sulfate de quinine et la saccharine s élevé a environ 10^{5} (mol/1) a 10^{3} pour 1 acide chlorhydnque et pour le sucre de canne et a envi ron 10^{2} pour le NaCl Le *seuil différentiel* AI 1 (p 352) optimal est d environ 0 20 La *concentii tıon* en substances gustatives déterminées pemitt de reconnaître une sensation gustative comme agréable ou désagréable (E) Pour ce qui est de 1 adaptation v p 341 C

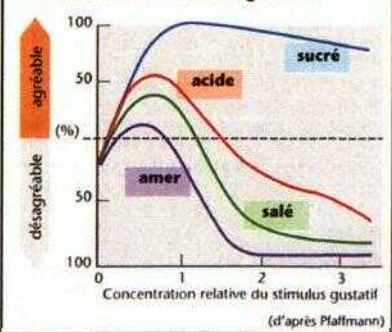
Les **fonctions du goût** permettent par ex le *contrôle des aliments* (goût désagréable 01 amertume pour celle ci le seuil particulière ment bas peut mettre en garde contre un empol sonnement) et le déclenchement de la *secretioi salivaire* et *gastrique* (p 236 et 242)


A. Cellules gliales
Astrocytes
Capillaire
Cellule microgliale
Capillaire
Oligodendrocyte
Neurone
Capillaire
Gaine de myéline
Cellule épendymaire


B. Fonctions de la glie
Stimulation
Distribution du K+
Neurone
Glu
K+
Gap junctions
Synapse
Astrocytes
GluNH2
Recyclage du transmetteur
Pédicules terminaux
Capillaire


C. Voies gustatives
Gyrus postcentral
Ile
Thalamus : noyau ventral postéromédian
Hypothalamus
Système limbique
voir D.
Noyau du tractus solitaire
N.X
N.IX
N.VII
Palais
Pharynx
Langue
N. pétrus majeur
Corde du tympan


D. Bourgeon du goût
Substance gustative
Pore gustatif
Papille ou cellule gustative
Synapse
Fibre nerveuse
(d'après Andres)


E. Évaluation des stumuli gustatifs
100
50
(%)
50
100
agréable
désagréable
sucré
acide
amer
salé
0
1
2
3
Concentration relative du stimulus gustatif
(d'après Pfaffmann)

Olfaction

Les 10^7 **cellules sensorielles** *primaires* sensibles aux odeurs sont situées dans le neuroépithélium de la *tache olfactive* (Al). Ce sont des cellules bipolaires; leurs dendrites portent 5-20 *cils olfactifs* recouverts d'une couche de mucus tandis que les axones, regroupés en paquet *(filets olfactif:,)* partent vers les centres (Al, 2). Ces neurones sont régulièrement renouvelés à partir des cellules basales (cycle de 30-60 Jours). Ils répondent à un grand nombre de stimuli agressifs (par ex. aux vapeurs acides ou ammomaquées) perçus au niveau des *terminaisons libres* (nerf trigéminé) situées au niveau de la muqueuse nasale.

Les substances odorantes sont de petites molécules (M_r 15-300) qui parviennent avec l'air inspire (phénomène accentué par le reniflement) jusqu'à la région olfactive où elles vont se distribuer sur les *couches olfactives, et se* fixer à leur **protéocapteur** sur la *membrane ciliaire*. Ces derniers sont codés, chez l'homme, par une gigantesque famille de gènes (500-750 gènes réparti sur l'ensemble des chromosomes) ; chaque *récepteur sensoriel* n'étant vraisemblablement l'expression que d'un seul gène. Environ 40% de ces gènes n'expriment qu'une partie de leur séquence, ce qui permet de faire ressortir environ 200 - 400 types **de capteurs** différents. Ceux-ci se *lient* ensemble à la *protéine* G_s (= G) (**B** et p. 274 et ss.), ce qui augmente la conductance cationique de la membrane du récepteur, crée un flux entrant de $Na^{1'}$ et de Ca^{2+} et dépolarise la cellule.

Spécificité des capteurs olfactifs (A3). Les qualités spécifiques des *protéines moléculaires de structure* reconnaissent les structures des substances odorantes.

Le capteur 17 du rat par ex est sensible au n-octane-aldéhyde mais jamais à l'octanol m à l'acide octanoique ou à l'aldéhyde qui, comparé au n-octanal possède respectivement plus de deux groupements méthyl en inoins ou en plus Grâce aux liaisons aromatiques, un type de capteur peut par ex substituer un groupement en *onho, mêîa* ou *para* par un autre ayant la même longueur que celui du groupement déplacé Grâce aux différents groupements constituant sa molécule, une substance odorante est en mesure d'exciter plusieurs types de capteurs olfactifs (par ex A3, en bas a droite). Les fleurs de jasmin ou le vin renferment respectivement une douzaine et une centaine de substances odorantes Leur odeur est de ce fait un ensemble complexe de sensations (intégrées par le cortex olfactif)

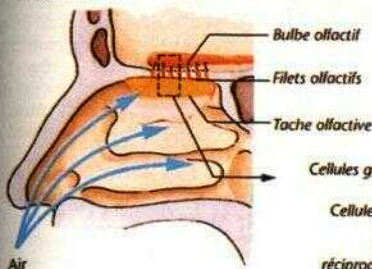
Voies olfactives (A2). Les axones quittant les différents capteurs (environ 10^3) situés dans l'épithélium sensitif prennent contact à l'intérieur du *bulbe olfactif dans* sa région *glomérulée* avec les dendrites primitifs des *cellules mitrales* et a *panache* (CM, CP). La région glomérulée est par conséquent un centre de convergence olfactive au niveau duquel les signaux provenant d'un même type de capteurs se rassemblent et convergent. Les différentes protéines sensorielles, permettent par ailleurs de connaître à quelles cellules glomérulaires les axones qui lui parviennent se rattachent. Les cellules pénglomérulaires et nranuleuses se réunissent avec les CM et CP et les *inhibent* (A2). Les CM s'autostimulent par l'intermédiaire de *synapses réciproques* (A, «+/-») faisant intervenir les cellules périglomérulaires et granuleuses, et sont d'autre part *inhibées*, par l'intermédiaire de *voies efférentes* venant du cortex primaire olfactif et du noyau olfactif controlatrral antérieur (A2, voies en violet). Ces circuits iendent possible *Y autoinhibition* et l'*inhibition latérale* (contraste) de même que la *désinhibition* par les centres supérieurs. Les axones des CM se projettent (a) via la commissure antérieure et après inversion au niveau du noyau olfactif antérieur, sur le *bulbe controlatéral* des CM et (b) \ıa le *faisceau olfactif*, au niveau du *cortex olfcntif primaire* (cortex prépynforme, tubercules olLu.-tifs, noyau corticalo-amygdalien). L'ensemNe des stimulations olfactives parviennent à *\'h\pu-thalamus* (p. 330) et au *système limhique* (no\au amygdalien : composante émotionnelle), à la *formation réticulée* et, soit via le thalamus soit de manière directe, jusqu'au néocortex (cortex orbitofrontal).

Seuils de perception. Il suffit de 4 • 10^{-15} g de méthyl-mercaptan (contenu dans l'ail) par litre d'air pour donner l'impression que «ça sent quelque chose» *(perception ou seuil absolu de perception).* Pour une concentration de 2 • 10^{-13} g/1, la substance est reconnue *(seuil de reconnaissance).* Ces perceptions liminaires dépendent de l'humidité et de la température de l'air et sont, pour d'autres substances 10'° fois élevées. Le *seuil différentiel* DI/I (p. 352) de 0,25 est relativement élevé. **L'adaptation** (C) est probablement due à une désensibilisation chimique des récepteurs, par ex. une adaptation neuronale.

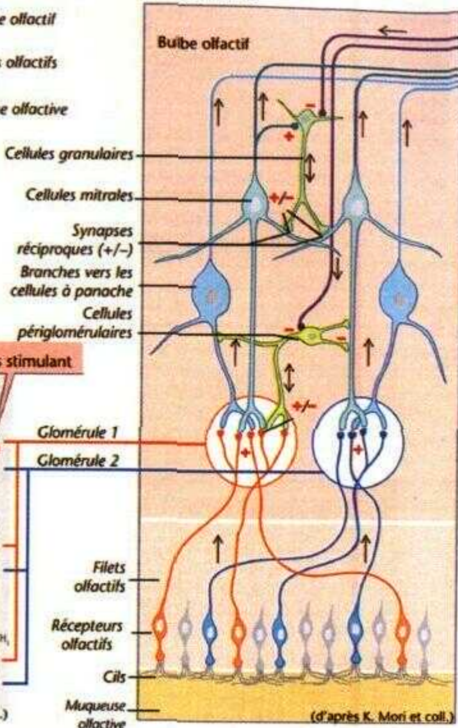
Les **fonctions de l'odorat** sont par ex. ; 1. le déclenchement des *sécrétions salivaires et gastriques* en présence d'odeurs agréables et, *inversement,* la *mise en garde* contre des aliments avariés par des odeurs déplaisantes, 2. la *surveillance de l'hygiène corporelle* (odeurs de sueur, excréments), 3. la *reconnaissance d'information sociale* au travers d'odeurs reconnues comme «familiales» ou «étrangères», etc (p. 330), 4. l'influence sur le comportement sexuel et 5. les influences sur l'affectivité en général (sentiment d'envie et de dégoût par ex.)

A. Voies olfactives et spécificité des capteurs olfactifs

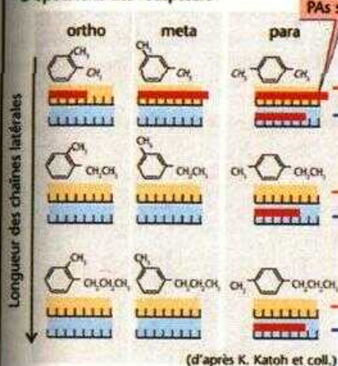
1 Fosse nasale



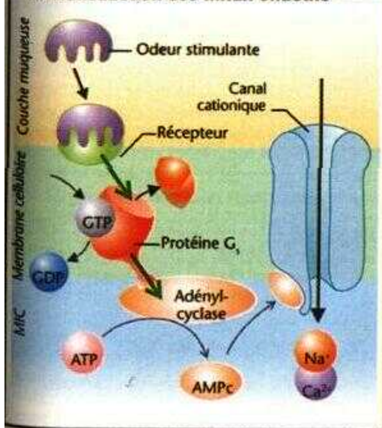
2 Voies olfactives



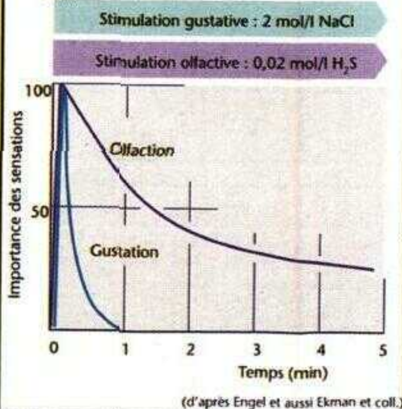
3 Spécificité des récepteurs



B. Transduction des influx olfactifs



C. Adaptation de l'olfaction et de la gustation



Équilibration

Les trois **canaux semi-circulaires,** situés perpendiculairement les uns par rapport aux autres (Al), comportent chacun une *ampoule* dont la crête *{proéminence ampullaire,* A2) est porteuse de cellules sensorielles secondaires (*cellules ciliées),* dont les longs prolongements *(cils,* A3) sont englobés dans la *cupule* (A2). Ces cellules comportent un long *kinocil* au niveau du pourtour cellulaire et environ 80 autres *stéréocils* longs et plus menus dont les pointes se lient aux longs cils voisins lors de *mouvements vers la gauche* (A3).

Canaux semi-circulaires. Lorsque les cils sont au repos, les cellules ciliées libèrent un transmetteur (glutamate) qui génère la transmission d'un PA (PAs) dans les fibres nerveuses se dirigeant vers le ganglion vestibulaire. La rotation de la tête entraîne simultanément un mouvement automatique des canaux semi-circulaires. Du fait de l'inertie de *Vendolymphe* qu'ils contiennent, un bref *courant* apparaît dans la cupule ; celui-ci courbe les stéréocils et les dirige dans le sens du gradient de pression (A2). Tous les cils *suivent le même mouvement* ce qui, par un processus inconnu, modifie la conductance des cations au niveau des cils. Lorsque la courbure des stéréocils dans la *direction des kinocils augmente,* la conductance des ions K^+, Na^+ et Ca^{2+} *se* modifie et un courant ionique entrant s'instaure (entre l'endolymphe et les cellules ciliées existe un gradient électrochimique pour ces 3 ions ; v. p. 366). La cellule se dépolarise, les canaux Ca^{2+} s'ouvrent, la libération du glutamate et la fréquence des PA augmentent. Le phénomène inverse se produit lorsque les cils se courbent dans le sens contraire. La **fonction** des 3 canaux semi-circulaires est de mesurer les *accélérations angulaires lors d'éventuels mouvements rotatoires* (stimulus adéquat) de l'axe de la tête dans l'espace (signes de tête, rotations et inclinaisons de côté de la tête). Comme les mouvements normaux de la tête ne durent pas plus de 0,3 s (accélération ⇒ décélération), l'excitation précoce et de proche en proche des canaux semi-circulaires génère une *nouvelle vitesse* rotatoire.

Lorsque le **corps** subit une **rotation prolongée à** vitesse constante la différence de pression disparaît. Lors de la *décélération* du mouvement giratoire, un nouveau gradient de pression s'établit dans l'autre direction : l'augmentation de déformation des cils au début du mouvement giratoire augmente la fréquence des PA; l'inverse se produira lors de l'arrêt. Cette stimulation provoque des **vertiges** et un **nystagmus** (v. ci-dessous).

Maculae. Les cils des *saccules* et *ulricules* situés sur les maculae (Al, 4) baignent dans une couche gélatineuse (A4) enrichie de cristaux relativement lourds de carbonate de calcium *(otolithes;* densité - 3,0). Ceux-ci déplacent la membrane otolithique et donc les cils qu'elle contient (A4), d'une part en raison de leur *inertie* lors de mouvements céphaliques alternés d'autre part en raison du changement de *direction* de *V attraction terrestre* lors de modifications de la position de repos de la tête. Les **maculae** ont pour **fonction** de détecter (a) des *mouvements linéaires* (mouvements de *translation)* et aussi (b) les *déviations* de la position de la tête *par rapport à la verticale.*

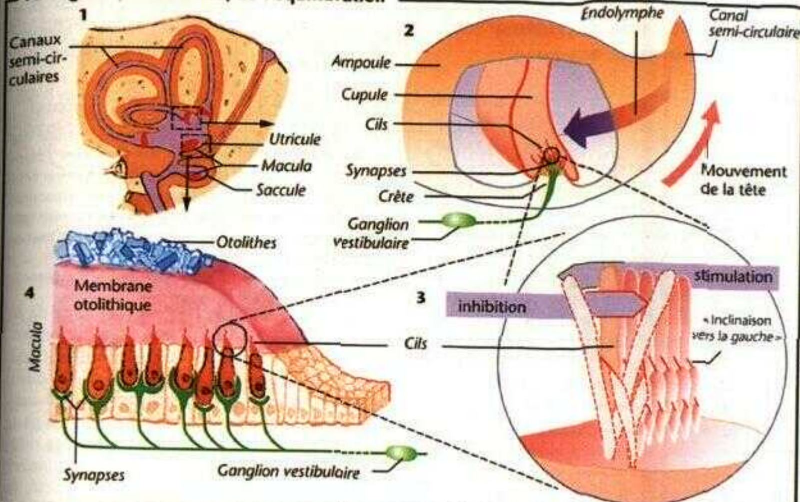
Connexion avec les centres. Les neurones bipolaires du *ganglion vestibulaire* acheminent l'excitation vers les *noyaux vestibulaires* (A, **B).** De là partent des voies très importantes qui vont atteindre, de *manière controlatérale,* les *noyaii\ des muscles oculomoteurs du cervelet* (p. 326). des motoneurones de la *musculature squelettique* • et du *gyrus postcentral* (siège de l'orientation spatiale consciente). Les **réflexes vestibulaires** ont deux fonctions : (a) le maintien de l'équilibre corporel *(motricité posturale ;* p. 328) et (b) la constance d'une «perception visuelle correcte» du monde environnant, nonobstant les mou\c-ments du corps et de la tête *(motricité oculaire.* B et p.360).

Par ex. l'inclinaison brutale d'un plan sur lequel est placé un sujet (C) produit une excitation vestibulaire qui entraînera une forte extension du bras et de id cuisse du côté aval (réaction de soutien) et une flexion du bras du côté amont (C2). Un malade souffrant de troubles de l'équilibration ne pourra pas réagir et perdra l'équilibre (C3).

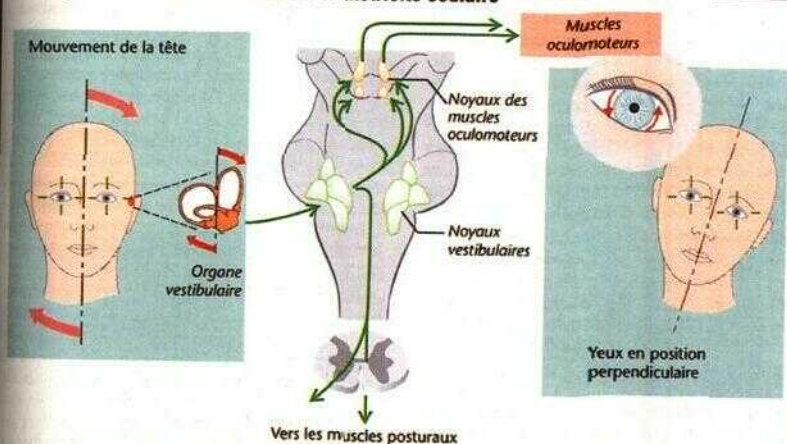
Étant donné que le vestibule est incapable, seul, de distinguer si l'origine d'un mouvement provient de la tête ou du corps entier *(sensibilité motrice),* les informations en provenance des *propriocepteurs de la musculature du cou* ainsi que les *informations visuelles* seront prises en compte par les noyaux vestibulaires. Les efférences se dirigent des deux côtés vers les *noyau\ des muscles oculomoteurs* et chaque déviation de la position de la tête sera immédiatement corrigée par des *mouvements de compensation d '\ •yeux* (B). Ce *réflexe vestibulo-oculaire* facilite considérablement *V orientation dans l'espace.*

L'exploration clinique de l'appareil vestibulaire peut être réalisée à partir de ses effets sur la motnc e oculaire. Lorsqu'un sujet, soumis à une épreuve \ rotation sur son axe vertical (fauteuil tournant) pendant environ 1/2 min est brutalement arrêté dans son mou\' ment, la stimulation du canal semi-circulaire honzoni il provoque un **nystagmus** *postrotatoire :* les yeux se déplacent horizontalement et *lentement dans la dire'. lion du mouvement,* puis reviennent par une *secousse rapide* à leur position initiale, la rotation vers la droite produit un nystagmus vers la gauche et inversement (p. 360). La stimulation calorique adéquate par de l'e.iu froide (30 °C) ou par de l'eau chaude (44 °C) du can.il semi-circulaire horizontal entraîne un *nystagmus calorique* et permet une exploration bilatérale de l'appami vestibulaire.

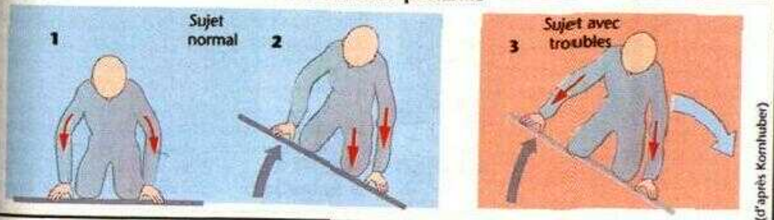
A. Organe (vestibulaire) de l'équilibration



B. Organe vestibulaire : action sur la motricité oculaire



C. Organe vestibulaire : action sur la motricité posturale



Structures de l'œil, sécrétion lacrymale, humeur aqueuse

La lumière incidente traverse **l'appareil optique** de l'œil, à savoir la *cornée, l'humeur aqueuse,* le *cristallin* et le *corps vitré* (A) avant d'atteindre les photorécepteurs de la *rétine.* Cet appareil projette sur la rétine une *image (renversée) réduite* du monde environnant. La transparence, l'intégrité de la forme et la régularité de la surface de chacun des éléments de cet appareil optique sont autant de conditions requises pour une bonne qualité d'image. Au niveau de la *cornée,* ce rôle est essentiellement rempli par le **liquide lacrymal.** Celui-ci est sécrété par les *glandes lacrymales* (situées dans l'angle supéro-externe de l'orbite) et répandu sur la surface de l'œil (formation identique à celle de la salive élémentaire ; p. 236) grâce aux battements réflexes des *paupières.* Son écoulement vers la cavité nasale se fait à travers les *deux canaux lacrymaux* (situés à la commissure des paupières supérieure et inférieure; **B)** et le *sac lacrymal.* Le liquide lacrymal améliore les propriétés optiques de la cornée en comblant ses irrégularités ; il entraîne les poussières, les gaz toxiques, etc., protège la cornée de la dessiccation (troubles visuels) évitant ainsi son opacification. Il renferme notamment du lysozyme mais aussi de l'immunoglobuline A (p. 98 et 232) qui assure la défense contre les germes et sert de lubrifiant pour les *paupières.* Les larmes sont en outre l'expression de l'émotion.

Grâce à ses fibres musculaires, circulaires et radiaires, **l'iris** contrôle l'entrée de la lumière dans l'œil (A; p. 353 Cl). Les *muscles constricteur* et *dilatateur* de la pupille sont respectivement responsables de la constriction *(myosis)* et de la dilatation pupillaire *(mydriase).* La dilatation de la pupille resuite d'une stimulation adrénergique, sa constriction d'une stimulation cholinergique.

Le *globe oculaire* (ou *bulbe oculaire)* conserve *sa forme* d'une part grâce à son enveloppe, la sclère (ou sclérotique ; A, C) et d'autre part grâce au maintien d'une **pression intraoculaire** plus élevée que la pression des milieux environnants (valeur normale 15-22 mmHg). Ces conditions de pression sont essentiellement remplies grâce à un équilibre entre la production et l'écoulement de **l'humeur aqueuse** (C). **Ce** liquide est sécrété par les *procès ciliaires* dans la *chambre postérieure de l'œil* (les mécanismes de transports ioniques actifs et l'anhydrase carbonique sont essentiels à cette sécrétion) puis s'écoule à travers la *chambre antérieure de l'œil* et le *canal de Schlemm* vers le système veineux. La totalité de l'humeur aqueuse est renouvelée en environ 1 heure.

Cet écoulement peut être entravé dans certaines conditions, par ex. lorsque la contraction du muscle dilatateur de la pupille comprime le canal. Cela entraîne une augmentation de la **pression** intraoculaire *(glaucome)*, provoquant des douleurs et des lésions rétiniennes. Le traitement médicamenteux du glaucome aigu vise à freiner la production d'humeur aqueuse (par ex. au moyen des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique) et à réduire le diamètre pupillaire.

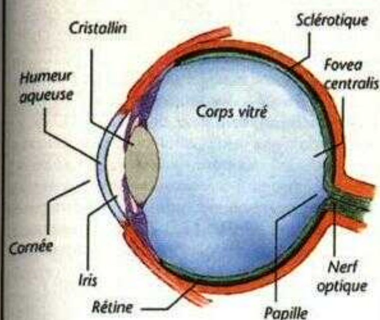
Le **cristallin** est suspendu par les *fibres de la vinula* (C). Lors de la vision au loin *(accommodation pour la vision au loin), ces* fibres se tendent, aplanissant ainsi la courbure du cristallin (surtout celle de sa face antérieure; **D,** en haut), Lors de la vision de près *(accommodation pour la vision de près), les* fibres de la zonula se *relâchent* suite à la *contraction des muscles ciliaire*[1], et le cristallin reprend, grâce à son élasticité, sa courbure initiale (D, en bas et p. 346).

La face interne du globe oculaire est tapissée très loin vers l'avant par la **rétine,** sauf au niveau de la zone d'émergence du nerf optique (papille du nerf optique ; A). En face de l'orifice pupillaire, la rétine présente une légère dépression *(fovea centralis;* A). La rétine de l'œil comporte les couches suivantes (de l'extérieur vers l'intérieur, E) : les *cellules de l'épithélium pignii'ntaire,* les *photorécepteurs (bâtonnets et cônes*), les *cellules horizontales*, les *cellules bipolaires,* les *cellules amacrines* et les *cellules ganglionnaires.* Les prolongements centraux (environ 10^6) de ces dernières partent du globe oculaire et constituent le *nerf optique* (p. 335 et ss.).

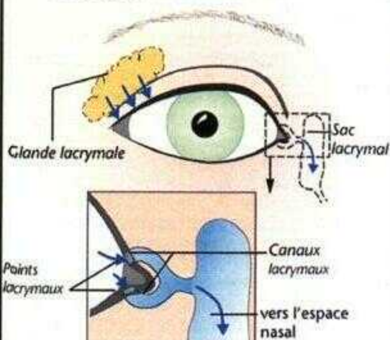
Photorécepteurs. Les bâtonnets et les cônes comportent différentes parties ou segments, une couche *externe* sensible à la lumière, une mince pièce de transition (contenant un cil) et enfin la partie principale des cellules sensorielles (située à l'*intérieur*) (p. 349, Cl). La partie interne est constituée des organites cellulaires normaux et établit un contact synaptique avec les cellules suivantes. Les pigments photosensibles sont contenus dans les 800 *disques membranaires* (environ) des segments externes des bâtonnets de même que dans la membrane plasmique invaginée (en forme de peigne) des cônes (p.348).

Les **couches externes** sont **régénérées** habituellement de la manière suivante : les *disques membranaires* sont repoussés vers le sommet tandis que les nouveaux se forment sur la rangée interne. Les vieux disques sont phagocytés par *\'éptïhéîtumpigmentaire.* ceux des bâtonnets le sont en fait le matin, ceux des cônes le soir.

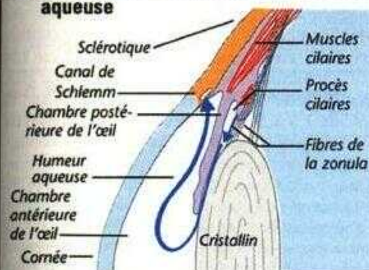
A. Œil droit (coupe horizontale)



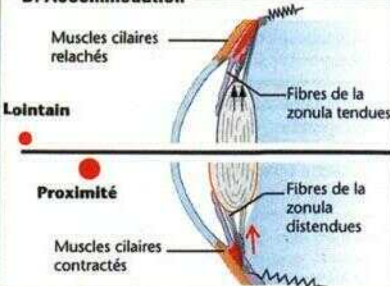
B. Œil droit, production et écoulement des larmes



C. Production et écoulement de l'humeur aqueuse



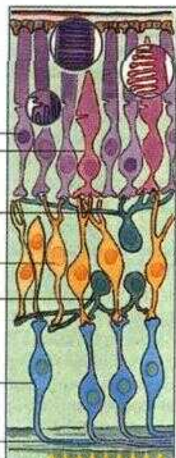
D. Accommodation



E. Rétine







Appareil optique de l'œil

Physique. Les rayons lumineux sont réfractés lorsqu'ils passent d'un milieu aérien dans un autre milieu Si la surface de séparation entre les deux milieux est sphénque (dioptre sphenque), il se forme une *image*, c'est-à-dire que les rayons qui divergent a partir d'un point objet se rejoignent en un point image de l'autre côte du dioptre Un tel système optique simple (A) possède un *foyer antérieur* ou foyer objet (dans 1 air) (**F_a**) *m foyer postérieur* ou foyer image (**F_p**), un *point principal* (H) et un *centre* (C) (NdT pour informations complémentaires, voir un livre de physique) Les *rayon-, e mis par une* source *très éloignée* (») peuvent être considérés comme *parallèles,* S'ils pénètrent parallèlement a *l'axe optique* de l'œil, ils se rencontrent en F_p (Al, point rouge) S ils pénètrent en *biais* ils se projetteront en dehors de F mais dans le même *vlan (plan foial)* (Al, point violet) Les rayons émis par une source rapprochée n étant *pas parallèles* se projettent en dehors du plan focal, *en arrière* de celui-ci (A2 points vert et brun)

L'appareil optique de l'œil comporte *plusieurs* dioptres et plusieurs milieux l'ensemble constitue la *dioptnque de l'œil* On peut simplifier un tel système et l'assimiler à un système optique simple *(«œil réduit»)* Lorsque l'œil regarde un objet donne (Obj), les rayons passent par le centre optique C, puis divergent a nouveau (angle a) jusqu'à ce qu'ils atteignent la rétine où ils produiront une image (Im, A2)

Grâce a ces constatations il est possible de calculer que 2 points, séparés de 1 mm (tan a = 1/3000 , a == 0,0175° - 1) et éloignes de 3 m, seront représentes sur la rétine et éloignes 1 un de l'autre de 5 u.m (p 348) Lorsque la vision est normale ces deux points peuvent êtres distingues nettement parce que, sur ces 5 um de fovea on trouve 3 bâtonnets dont les 2 situes extérieurement sont stimules alors que celui place au centre ne l'est pas

Lors de **l'accommodation à distance,** le faisceau de rayons parallèles issus d'un point objet éloigné formera en F une image punctiforme nette **(Bl,** point rouge) C'est en ce point F_p que se situe la *rétine* dans la vision de loin, les récepteurs recevant ainsi une image nette Cet œil «règle» pour la vision au loin verra de façon floue un objet rapproché car l'image de cet objet se formera *en arrière* de la rétine **(Bl,** points verts) Lorsque **l'œil accommode pour la vision de près,** la courbure du cristallin augmente, modifiant sa *réfringence* (v ci-dessous), ce qui ramène dans le plan de la rétine l'image d'un point rapproche, cette image deviendra nette **(B2,** points verts) Mais l'œil ne pourra plus voir nettement un point éloigné car F ne se trouvera plus dans le plan de la rétine **(B2,** F'_p)

L appareil optique de l'œil a une puissance de refraction (v ci-dessous) plus importante sur les bords que dans l'axe optique Cette **aberration sphérique** peut être minimisée par contraction de la pupille

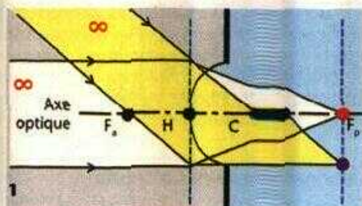
Le réfringence ou «pouvoir» de réfraction de l'œil s'exprime en dioptries (D) Elle est égale a *Vmverse* de la *distance focale antérieure* (1/F_a) exprimée en m (distance F_a - H = 0,017 m, lorsque l'œil accommode pour la vision de loin, **Bl)** La *réfringence maximale* de l'œll au repos (vision a l'infini) sera donc égale à 58,8 D (= 1 0,017) tandis que la refraction pour la partie principale de l'œil, air-bord de la cornée, est de 43 dioptries Lorsque *Y accommodation est maximale* (chez un jeune homme normal), la réfringence augmente d'environ 10-14 D Cette augmentation de réfringence appelée **amplitude d'accommodation** (AmAc) se calcule à partir de la formule suivante *1/punctum proximum - 1/punctum remotum (m* [1] = D) Le **punctum proximum** (PP) est la distance minimale a laquelle il est encore possible de voir distinctement, elle est de 0,07-0,1 m chez le jeune homme Le **punctum remotum** (PR) c'est-à-dire le point le plus éloigne qui puisse être vu distinctement est situé normalement à l'infini (oo) L'amplitude d'accommodation pour un PP de 0,1 m ou 10 D est égale a 0, car Ito = 0 L'amplitude d'accommodation diminue avec l'âge en raison d'un durcissement du cristallin (50 ans de 1 a 3,5 D) , il en résulte une **presbytie (C1-C3)** dans laquelle la vision au loin est conservée (Cl) mais qui nécessite le port de *verret cor recteurs convergents* pour la vision de près (C3)

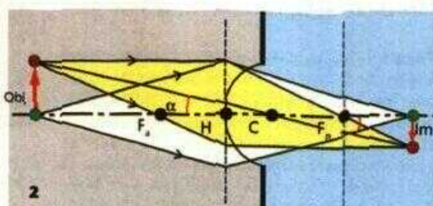
La **cataracte** est due a l'opacification du cristallin Si l'on procède a l'ablation chirurgicale du cristallin il faudra faire porter au sujet des verres correcteurs convergents (des verres de contact ou une lentille artifi cielle dans l'œil) d'une puissance d au moins 15 D

Dans la **myopie,** les rayons parallèles se projettent *en avant* de la renne (en général parce que le globe oculaire est trop long, C4) Le «punctum remoturo» se trouve alors rapproche (C5) La myopie peut être comgee par une *lentille* (concave) *divergente (* D), qui va faire diveiger les rayons parallèles comme s'ils provenaient du punctum remotum (C6) (ex punctum remotum de 0,5 m lentille correctrice requise -2 D) Dans ce cas pour la vision de près, le cristallin (comme chez le sujet normal) devra accommoder (C7) Dans l'**hypermétropie,** le globe oculaire est trop court et le sujet doit déjà accommoder lors qu'il regarde au loin (C8) Une partie de son amplitude d'accommodation étant déjà utilisée, son pouvoir de refraction ne suffit plus a la vision de près (C9) Une *ten tille convergente* (+D) corrigera ce défaut (C10 et Cil)

La courbure de la surface comeenne est souvent plus accentuée dans une direction (généralement la verticale) que dans une autre II en resuite une différence de refrac bon entre les deux plans si bien qu'un point apparaît comme une ligne (un plan en dehors du focus) c est **l'astigmatisme** (régulier) Fréquemment observe lors de la presbytie il peut être corrige par des *lentilles cylin dnques* Un *astigmatisme irrégulier* avec des images déformées irrégulièrement est lie a des lésions (cicatrices) de la cornée il peut être corrige par des *lentilles de contact sphenaues,* le liquide lacrymal situe en dessous de la lenulle compense les déviations de forme

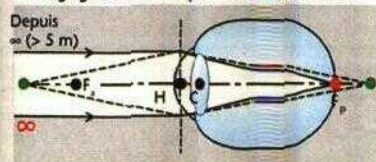
A. Projection de points éloignés (1) et proches (2)



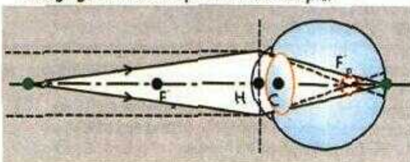


B. Œil : accommodation pour la vision de loin (1) et pour la vision de près (2)

1 Réglage du cristallin pour la vision de loin



2 Réglage du cristallin pour la vision de près



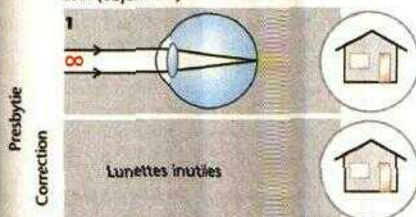
C. Presbytie, myopie et hypermétropie

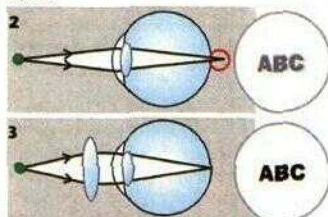
Loin (objet à l'∞)

Proche

Presbytie

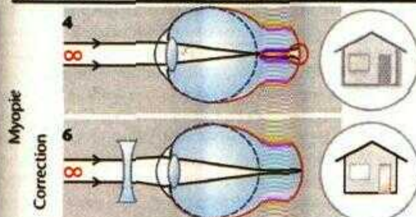
Correction

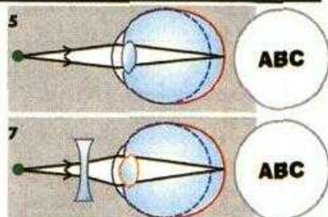




Myopie

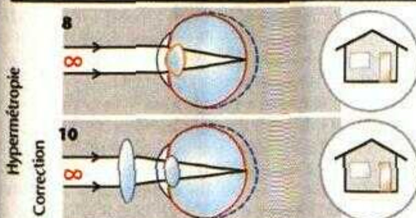
Correction

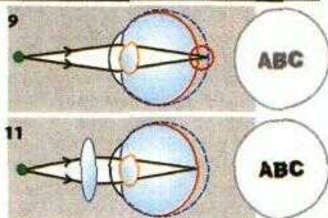




Hypermétropie

Correction





Acuité visuelle, photorécepteurs

L'acuité visuelle (vision) est la grandeur qui permet de mesurer les performances de l'œil. Avec un *bon éclairage*, un œil normal est capable de distinguer deux points séparés au minimum de 1 minute (c'est-à-dire dont les rayons incidents forment entre eux un angle a de 1 minute : \'(= 1/60 degré) (A; p. 346). L'acuité visuelle (exprimée en minute d'angle^{-1}) se mesure grâce à la formule : 1/a. La valeur normale est de 1/1.

En pratique, pour mesurer **l'acuité visuelle,** on utilise des tableaux (ototypes) portant des lettres de différentes tailles formées d'éléments qui à la distance indiquée (par ex 5 m. A) sont vus sous un angle de 1'. Des anneaux peuvent remplacer les lettres (anneaux de Landolt), ils comportent une ouverture qui est vue sous un angle de 1' (A) L'acuité visuelle se mesure par le rapport entre la distance à laquelle le sujet perçoit cet objet de 1 ' (lettre ou ouverture de l'anneau) et celle à laquelle il devrait le percevoir Exemple l'emplacement de l'ouverture de l'anneau de droite (A) doit normalement être perçu à une distance de 3,3 m Si tel est le cas, l'acuité visuelle sera de 3,3/3,3 = 1,0 (valeur normale). Si à une distance de 3,3 m le sujet ne reconnaît que l'ouverture de l'anneau de gauche, l'acuité visuelle sera de 3,3/8,5 = 0,39 car l'ouverture de l'anneau de gauche est déjà perçue à 8,5 m par un œil emmétrope

Les récepteurs photosensibles de la rétine sont constitués par 6 • 10' **cônes** et environ 20 fois plus de **bâtonnets** (p. 345 E). Leur repartition sur la surface rétinienne est inégale (Bl) : dans la fovea centralis, il n'y a que des cônes; leur densité diminue rapidement du centre maculaire vers la périphérie de la rétine alors que les bâtonnets sont plus nombreux dans une zone située à environ 30° autour de la fovea. En allant vers la périphérie de la rétine, leur densité diminue et passe d'un maximum de 1,5 • 10^5/mm^2 jusqu'à une valeur d'environ 1/3. Il n'y a pas de photorécepteurs au niveau de la papille : c'est la « *tache aveugle* ».

Pour regarder avec précision un objet pendant la journée, on le fixe de telle sorte que son image se projette sur la fovea **centralis.** Le mouvement d'un objet situé à la périphérie du champ visuel provoque un réflexe en saccade (p. 360) de manière à ce que cet objet se projette sur la fovea centralis En dehors de la fovea centralis, l'acuité visuelle (v. ci-dessus) diminue rapidement (B2) et parallèlement à la densité des cônes (B2). L'adaptation de la rétine à l'obscurité se fait par le moyen des bâtonnets **(Bl,** 2). Les cônes servent par conséquent à la perception des détails (et à la vision des couleurs) dans une ambiance éclairée *(vision photopique),* alors que les **bâtonnets** permettent la vision (en noir et blanc) dans un environnement faiblement éclairé *(vision scotopique, crépusculaire),* c'est pourquoi il faut tenir compte d'une certaine baisse de l'acuité visuelle en vision crépusculaire (B2, acuité visuelle).

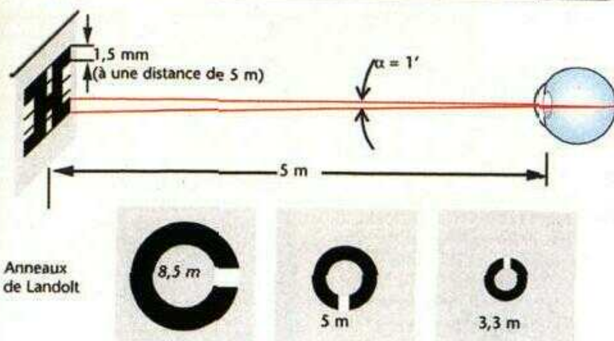
Fonctionnement des récepteurs

Les *colorants visuels* ou *pigments visuels* qui absorbent la lumière sont contenus dans les cônes et les bâtonnets (Cl) ; ils constituent, à l'image des *enzymes* ou des *signaux moléculaires,* les intermédiaires de la transformation d'un signal photopique en une excitation électrique des récepteurs : c'est la **transduction photoélectrique.** La membrane discale des **bâtonnets** contient de la *rhodopsine* (C2) Celle-ci est constituée en intégralité d'une protéine membranaire, l'*opsine,* et d'une partie aldéhydique, le */l-cis-rétinal*. Celui-ci se lie à un résidu lysine qui va se fixer à l'opsine, l'ensemble étant stabilisé dans la couche pigmentaire après combinaison réciproque avec deux acides aminés. L'*excitation lumineuse* provoque la *réaction pholochimique* primaire conduisant à la rhodopsine (durée : 2 • 10^{-14} s), qui consiste en une isomérisation du 11-*cis*-rétinal en all-rroni-retinal (C3). Si la lumière nécessaire est insuffisante, il se forme en premier lieu de la *barthorhodopsine* puis, grâce à la *lumirhodopsine* de la *métarhodopsine 1* (en seulement 10^{-3} s) et enfin de la *métarhodopsine II* **(Dl)**

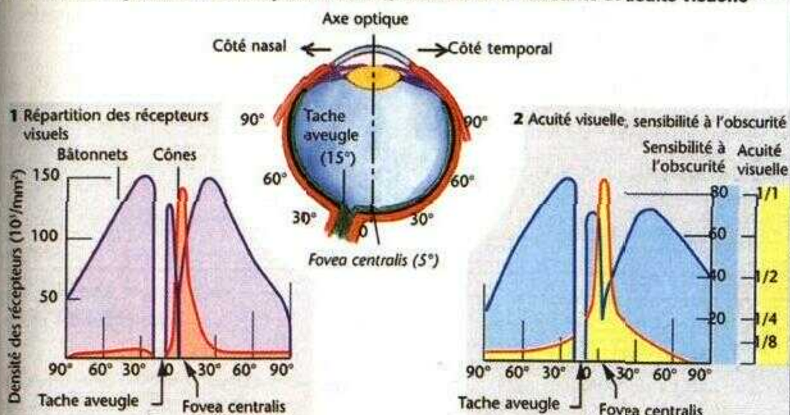
La *méfarlîodopsine II* (= **MR II)** réagit avec la G_s-protéine (p. 274) ou transducine (= G_t-protéine) ; ensuite, après remplacement du GDP par du GTP, celle-ci induit le détachement des sous-unités α_5 et PY du GTP (Dl). L'activation de l'**α_5-GTP** provoque uniquement l'inhibition de la sous-unité (**I_{PDE}**) de la *phosphodiestérase-GMPc*, **PDE** (D2), ce qui entraîne la *diminution* de l'activité inhibitnce du PDE et provoque ainsi la diminution de la concentration cytosolique de la guanosine-monophosphate-cyclique **(GMPcl** L'activation, par un quanta de lumière, d'une seule molécule de rhodopsine contenue dans les bâtonnets peut provoquer l'hydrolyse du GMPc jusqu'à 10^6 mol/s grâce à une amplification en cascade de l'activité enzymatique.

Dans l'obscurité (D, à gauche) le GMPc se lie aux **canaux** canoniques (**Na^+**, Ça^{24}') de la membrane cellulaire et les maintient ouverts si bien que les ions Na^+ et Ca^{2+} pénètrent dans \d cellule et la *dépolarisent* à environ - 40 m\ **(D3,** 4). (Ce «courant d'obscurité» comporte aussi une sortie de K^+ de la partie interne du récepteur.) Le Ca^{2+} entrant dans la cellule est ▶

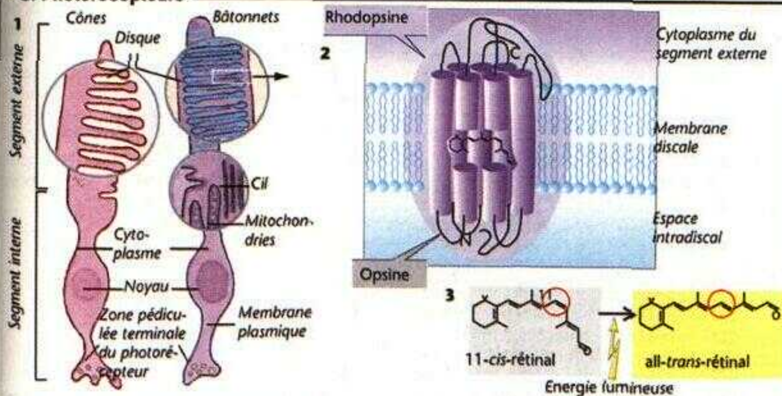
A. Acuité visuelle



B. Rétine : répartition des récepteurs visuels, sensibilité à l'obscurité et acuité visuelle



C. Photorécepteurs



échangé au niveau de la membrane plasmique puis est ensuite rééjecté grâce à une pompe Na^+/Ca^{2+} (p. 36) ; c'est la raison pour laquelle la concentration cytosolique de Ca^{2+} **$[Ca^{2+}]_i$** à l'obscurité est constante (entre 350-500 nmol/1) **(D6).**

Lorsqu'un signal **lumineux** apparaît, la concentration intracellulaire en GMPc diminue (D2) ce qui entraîne la dissociation du GMPc des canaux cationiques ; ceux-ci se ferment. Il s'ensuit une *hyperpoîarisaîion* d'environ • 70 mV : c'est le *potentiel de récepteur* **(D,** à droite). Ce potentiel de récepteur *inhibe* la libération du *glutamate* à la base du récepteur (D5) ce qui provoque une variation du potentiel des neurones de la rétine et par la suite un signal électrique (p. 354).

Arrêt de la reaction lumineuse et cycles de régénération

• **La rhodopsine** (E2). Une rhodopsine-kinase (RK) participe avec la transducine (concentration 100 fois plus élevée) à la liaison sur la MR II (E2, à droite). La liaison de la RK et de la MR II provoque la phosphorylation de la MR II dont l'affinité avec la transducine diminue, et augmente pour une autre protéine, *l'arrestine*. L'arrestine empêche la liaison ultérieure de la transducine sur la MR II, ainsi le all-*trans*-rétinal se sépare de l'opsine ce qui conduit à nouveau à la déphosphorylation et à la formation d'une nouvelle quantité de 11-*cis*-rétinal.

◆ Le **all-trans-rétinal** (El) est transporté des photorécepteurs dans l'épithélium pigmentaire, puis réduit sous forme de all-*trans*-rétinol, estérifié et enfin à nouveau régénéré en 11-ci's-retinal. Une fois retourné dans les photorécepteurs, le 11-*cis*-rétinal se lie à l'opsine (E2).

Le *réîinol* est la **vitamine A_1**. Un manque chronique de cette vitamine ou de ses précurseurs (substances caroti-noïdes) empêche la synthèse de rhodopsine et conduit à une *mauvaise vision nocture* (p. 352).

• **Transducine** (E3). L'α_5-GTP possède une activité ATPasique qui lui permet de scinder le GTP en GDP + P., ce qui suspend son activité. L'α_5-GDP et la sous-unité pi' s'associent pour former la transducine. La régénération de la transducine est accélérée par le *GAP* (GTPase activating protein). Une autre protéine, la *phosducine, est* phosphorylée lorsqu'on se trouve dans l'obscurité **(D6)** et déphosphorylée à la lumière (D7). Dans ce dernier cas, la phosducine se lie à la sous-unité $\beta\gamma$ (D7, E3) ce qui bloque la régénération de la trasnducine (rôle dans l'adaptation à la lumière, v. ci-dessous).

• **PDE.** Pendant la régénération de la transducine, il y a libération de I_{PDE} ; celui-ci est à l'origine ide l'inactivation de PDE (E3).

◆ **GIMPc.** L'apparition d'un signal lumineux provoque la fermeture des canaux cationiques donc l'arrêt de la fuite de Ca^{2+} ; puis l'échange de 3 Na^+/Ca^{2+} se poursuit ce qui entraîne une baisse de **$[Ca^{2+}]_i$**. Lorsque cette concentration atteint 100 nmol/1, la capacité du GCAP (guanylyl cyclase-activating protein) de fixer 4 ions Ca^{2+} disparaît ce qui provoque l'activation de la guan ylylcyclase, laquelle permet une nouvelle synthièse de GMPc. La concentration en GMPc augmente à nouveau, les canaux cationiques s'ouivrent et le récepteur est prêt à recevoir un nouv eau signal lumineux. Ce cycle du Ca^{2+} a un effet rétroactif négatif sur la synthèse de GMPc.

Ions Ca^{2+} et adaptation des récepteurs (v. a ussi p. 352)

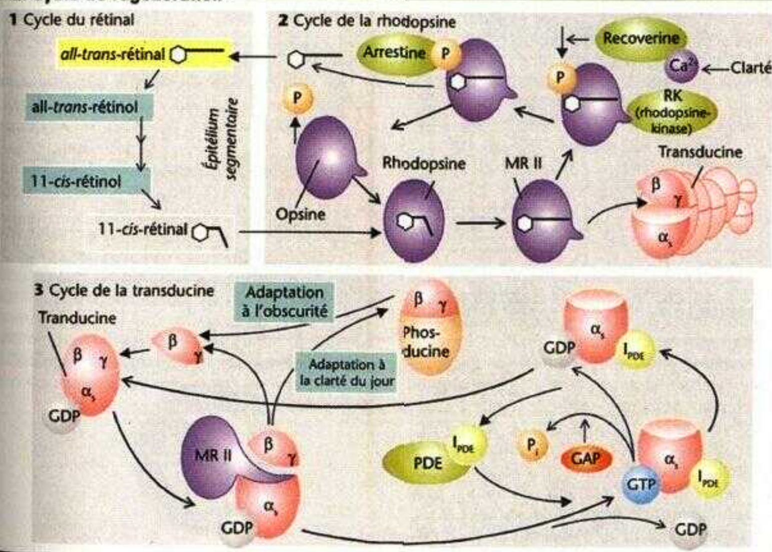
Dans un environnement sombre, la $[Ca^{2+}]_i$ est augmentée, ce qui favorise la liaison Ca^{2+}-*calnwduline* (p. 36) et de ce fait la phosphorylation de la *phosducine* **(D6)** via la voie de l'AMPc et de la phosphokinase. En environnement clair (faible $[Ca^{2+}]_i$), la phosducine est déphosphorylée et la régénération rapide de tansducine est inhibée (D7, E3). À la lumière, la phosphorylation du MR II est accélérée par l'intermédiaire d'une autre protéine liée au Ca^{2+}, la *recoverine* (E2). Ces deux mécanismes montrent le rôle important du Ca^{2+} dans **l'adaptation des récepteurs** (p.352).

B ien que les **cônes** possèdent un équipement enzymatique et des substances analogues aux bâtonnets pour émettre des signaux, ils sont 100 fois moins sensibles à la lumière que ces derniers ; c'est aussi la raison pour laquelle ils ne peuvent percevoir an rayon lumineux unique. Ceci est probablement lié au fait que la réaction dans les cônes est inactivée plus rapidement. Comparé à la rhodopsine des bâtonnets, les trois *types de pigments* des trois sortes de cônes (11-cit-rétinal lié à trois différentes opsines) n'absorbent chacun qu'une part du spectre lumineux (p. 357 E). Ce mécanisme est fondamental pour la vision des couleurs (p. 356).

D. Stimulation des récepteurs et adaptation

Membrane discale
Rhodopsine
1
MR II (métarhodopsine II)
Transducine
β γ
α_t
MR II
– 40 mV
PDE
I_{PDE}
GDP
Inactive
GTP
Lumière
GDP
PDE
2
Active
– 70 mV
Potentiel de récepteur
GMPc
Na^+
MIC des bâtonnets
3
Ca^{2+}
Na^+
$[Ca^{2+}]_i$ =
350 – 500 nmol/l
Obscurité
4
Stimulation lumineuse
5
Diminution du GMPc
Canal ouvert
Canal fermé
Entrée de Ca^{2+}/Na^+
$[Ca^{2+}]$ ↓
Dépolarisation
Hyperpolarisation
Libération du glutamate
élevée
faible
Signal : Lumière
5'-GMP
GMPc
Canal fermé
MIC
Ca^{2+}
PGAC active
Na^+
$[Ca^{2+}]_i$ ↓
6
P
CaM
phosducine-P
Adaptation à l'obscurité
7
CaM
P
β γ
Phosducine
Adaptation à la clarté du jour
MEC
Membrane plasmique

E. Cycle de régénération



Adaptation de l'ail à des niveaux d'éclairement différents

L'œil humain peut percevoir un stimulus lumineux aussi faible qu'une petite étoile dans le ciel. Par ailleurs, il peu apprécier des éclairements aussi intenses qie ceux d'un glacier en plein soleil. L'appréciaton d'éclairements aussi extrêmes (1 : 10^{12}) n'est possible que grâce à **l'adaptation** de l'œil *ai* différences de luminosité. Lorsqu'un sujet dont l'œil est adapté à une lumière diurne noimale pénètre dans une pièce faiblement éclairée, il commence par la trouver totalement obscure, cette faible luminosité se situant alors en dessous du seuil de sensibilité de son œil. Au bout de quelques minutes, son seuil de sensibilité l'étant abaissé, il distinguera l'aménagement dr la pièce. L'observation des étoiles par ex. nécessite une adaptation encore plus longue. L'idaptation à l'obscurité n'atteint son maximum qu'au bout de 30 minutes environ (A). L'intensité minimale perçue à ce moment-là constitue le **seuil absolu de sensibilité** de l'œil (dans les courbes A et B on lui a attribué la valeur 1).

Chez le sujet normal la *courbe* **d'adaptation rétinienne** à l'obscurilé *en fonction du temps* présente une cassure pour une intensité située autour de 2000 fois le seuil absolu (A, courbe bleue). C'est là qu'est atteint le seuil des *cônes* (« *seuil de la vision diurne* »). La seconde partie de la courbe traduit l'adaptation quelque peu retardée des *bâtonnets (*\, courbe violette). Chez un sujet achromate, sujet qui ne voit pas les couleurs (« *monochromatie des bâtonnets* »), on n'obtient que cette seconde partie de la courbe alors que la courbe qui traduit l'adaptation isolée des cônes (A, courbe rouge) caractérise le sujet qui *ne voit pas la nuit (tiéméralopie '*, p. 350).

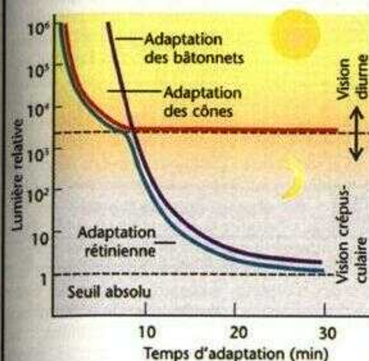
Seuil différentiel (= capacité à distinguer deux intensités lumineuses voisines). La notion de seuil différentiel de l'œil est aussi importante dans la vision. Soit 1 et ï' deux intensités très proches l'une de l'autre et différenciables par l'œil; le seuil différentiel *absolu* AI se mesure par 1 -1'. Le seuil différentiel *relatif est* AI/I ; il est relativement constant pour une stimulation de valeur moyenne *(relation de Weber)*. Le seuil différentiel le plus bas égal à 0,01 (le discernement est particulièrement bon) est observé pour une intensité ambiante optimale (égale à environ 10^9 fois le seuil absolu; **B).** Le seuil différentiel relatif s'élève considérablement lors de l'adaptation à l'obscurité ; il s'accroît également pour des éclairements ambiants plus intenses. Le port de vwres solaires aura alors, entre autres effets, celui d'abaisser ce seuil différentiel.

Le système oculaire dispose de différents **mécanismes d'adaptation** aux variations de l'éclairement ambiant (C) :

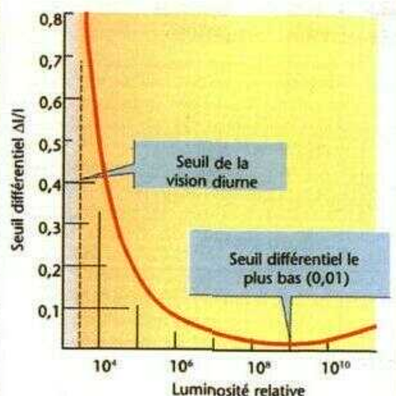
- La **pupille** est capable, par un mécanisme réflexe, de modifier dans un rapport de 1 à 16 la quantité **de** lumière pénétrant dans l'œil (C1) Elle est plus ouverte à l'obscurité qu'à]a lumière. **Le** rôle principal de cette réaction pupillaire est d'adapter l'œil à une variation *brutale* de l'éclairement ambiant (réflexe pupil laire;p.358).
- La sensibilité des photorécepteurs est de nature **chimique** et dépend de la quantité de lumière reçue (C2). Un éclairement intense diminue pendant longtemps la *concentration* cytosolique en Ca^{2+} des photorécepteurs, ce qui provoque par l'intermédiaire de la *recovenne* et de la *phosducine* une moindre disponibilité de la rhodopsine ou de la transducine (p. 348 et s.) Ainsi, la réduction de leur concentration diminue la probabilité de rencontre d'une molécule de rhodopsine avec la lumière (photons), donc à la métarhodopsine II d'atteindre la transducine. par contre, dans une ambiance faiblement éclairée, les concentrations en rhodopsine et transducine augmentent si bien que les photorécepteurs sont très sensibles à la lumière.
- La **sommation spatiale** constitue un mécanisme d'adaptation extrêmement puissant pour l'œil ; la surface rétinienne (c'est-à-dire le nombre de photorécepteurs) à partir de laquelle une fibre du nerf optique est activée dépend de l'état d'adaptation (C3). Cette sommation spatiale augmente à l'obscurité et diminue à la lumière (p. 354).
- Des stimulis brefs d'intensité infraliminaire, peuvent devenir supraliminaires et déclencher un potentiel d'action (PA) lorsqu'on augmente leur durée (si l'œil les fixe plus longtemps). C'est la **sommation temporelle** (C4). Le produit, intensité de la stimulation x durée de la stimulation est égal à une constante.

Une adaptation « locale » est observable lors de ce qu'on appelle le **contraste** successif. Si l'on fixe le centre d'une image en noir et blanc (D) pendant environ 20 s, les parties noires apparaissent plus claires que l'environnement lorsque le regard se porte rapidement sur une page blanche : ceci est dû à un accroissement de sensibilité dans les plages rétiniennes correspondantes.

A. Courbe d'adaptation

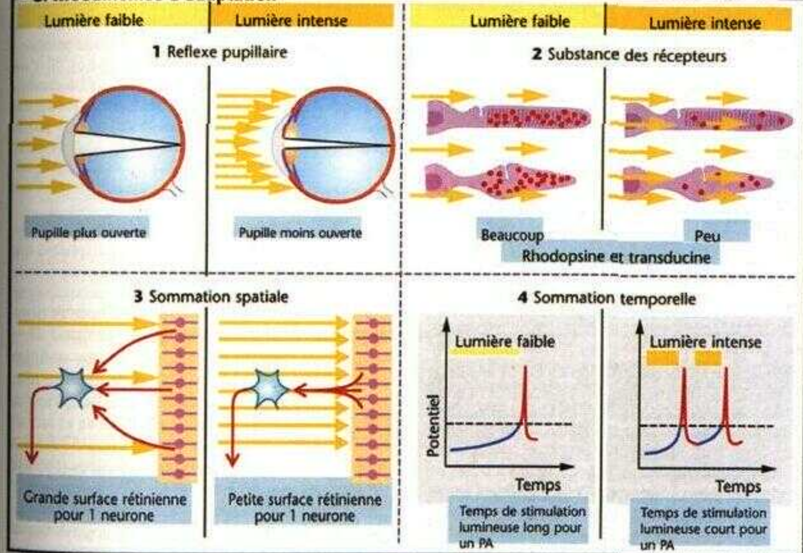


B. Seuil différentiel et luminosité

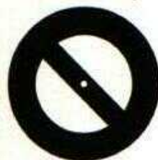


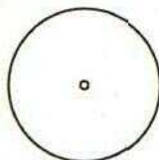
(d'après G. Schubert)

C. Mécanismes d'adaptation



D. Contraste successif (« adaptation locale ») (v. texte)





Traitement rétinien des stimulations visuelles

Les phorécepteurs ont un potentiel membranaire d'environ - 40 mV dans l'obscurité. Lors d'une stimulation photonique, une *hyperpolarisalion se* crée de manière brutale dans les cônes et en pente plus douée dans les bâtonnets. Ce **potentiel de récepteur** (A, à gauche), de l'ordre de -70 mV, est la conséquence d'une diminution de la conductance membranaire des cellules sensorielles visuelles au ions Na^+ et $Ça^{2}*$ (p. 348 et s.). Comme dans d'autres cellules sensorielles, pour une large gamme d'intensités, l'amplitude de ce potentiel récepteur est proportionnelle au *logarithme* du quotient *intensité du stimulus/seuil de l'intensité du stimulus (relation de Fechner).* Le potentiel de récepteur *diminue* la libération de glutamate par le récepteur. Selon l'importance de ce signal au niveau de la rétine, on peut percevoir si le **signal entrant** est *direct* ce qui permet la vision photopique ou s'il provient de manière *«latérale»* ce qui permet la vision scotopique. Les potentiels d'action se forment uniquement dans les cellules ganglionnaires (A, à droite) tandis que les potentiels des autres neurones de la rétine (A, au milieu) dépendent du changement de pente de *Vamplitude* du signal et sont transmis en partie de manière électrotonique (p. 48 et s.) grâce aux courtes distances existant dans la rétine.

Le **signal entrant «direct»** peut, depuis les cônes, emprunter deux directions, l'une via les *cellules bipolairef-On* qui sont *dépolarisées* par la lumière (inversion du signal électrophysiologique) et stimulent également les *cellules ganglionnaires-On* qui leur font suite (A), l'autre via les *ceiiuU", bipolaires-Ojfqw* sont hyperpolansées par la lumière entraînant alors l'inhibition des cellules ganglionnaires-Off qui leur font suite. Le **signal entrant «latéral»** peut de la même manière emprunter le chemin suivant : bâtonnets -> bâtonnets-cellule bipolaire -> bâtonnets-cellule amacrine —> cellule bipolaire-On ou Off ⇒ cellule ganglionnaire-On ou Off. Les groupes bâtonnets-cellules bipolaires ou bâtonnets-cellules amacnnes peuvent être dépolarisés par la lumière. Enfin, les cellules bipolaires-Off peuvent être inhibées par l'intermédiaire d'une synapse chimique et les cellules bipoîaires-On stimulées par une synapse électrique (p. 50).

Lorsqu'un signal lumineux arrive sur une cellule ganglionnaire-On il génère un *potentiel d'action (PAs,* A, à droite) dont la fréquence croît proportionnellement à l'amplitude du potentiel récepteur. Lorsque l'on enregistre (microélectrodes), des PAs d'une *cellule ganglionniare-On,* on peut, en utilisant des stimuli adéquats, délimiter la surface rétinienne à partir de laquelle des influences excitatrices ou inhibitrices s'exercent sur cette cellule en fonction de la fréquence des PAs. Cette surface est appelée **champ récepteur (CR)** du neurone. En *état d'adaptation à la lumière, les* CR des cellules ganglionnaires de la rétine sont concentriques et se composent de 2 régions distinctes : un *centre et* une *périphérie* annulaire (B). L'éclairement du centre entraîne une augmentation de féquence des PA des cellules ganglionnaires-On (Bl) alors que l'éclairement de la périphérie la réduit ; l'interruption de la lumière provoque également une excitation (B2). Ce type de CR est appelé *champ à «centre On».* Les CR des cellules ganglionnaires-Off réagissent de manière inverse par *champ à «centre Off»* (B3,4). Cette organisation fonctionnelle des CR est due aux *cellules horizontales* (p. 344). Pour cela, l'information provenant des photorécepteurs des CR de la périphérie est inversée alors que celle des récepteurs du centre est normale. Cette réaction antagoniste du centre et de la périphérie du CR accroît le contraste du stimulus : au niveau d'une frontière clair-obscur, la partie sombre sera perçue plus sombre alors que la partie claire paraîtra plus claire. Si l'ensemble du CR est éclaire, l'information en provenance du centre sera privilégiée.

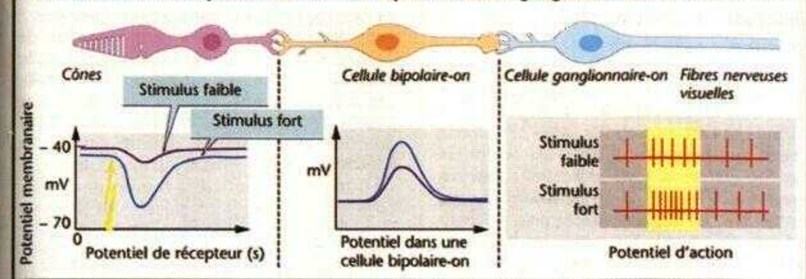
Un cercle gris par ex. apparaîtra plus sombre sur une plage blanche et plus clair sur une plage sombre : c'est le **contraste simultané** (C, à gauche). Si l'on regarde les grilles noir/blanc, blanc/noir (C, à droite), **les** zones d'intersection de la grille blanche paraîtront plus sombres alors que celles de la grille noire paraîtront plus claires. Cette illusion est due à un moindre contraste en ces points et peut être expliquée par ta stimulation effective perçue («somme algébrique» des excitations) à l'intérieur du CR (C, au milieu).

Lors de **l'adaptation à l'obscurité,** le *centre* du CR *augmente* aux dépens de la périphérie qui tend à disparaître. Il en résulte une sommation spatiale accrue (p. 353 C3) qui s'accompagne d'une réduction simultanée du contraste et donc de l'acuité visuelle (p. 349 B2).

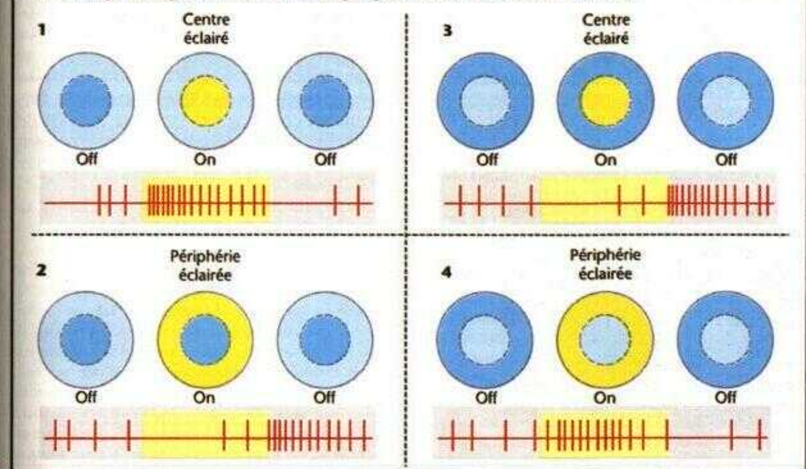
Ceci est valable également pour les cellules ganglionnaires (type fi ; p. 358) et de manière plus large pour les cellules des voies visuelles, dont les CR à la lumière rouge et verte (ou bleue et jaune) ont des effets excitateurs opposés (p. 357 E). La **théorie des couleurs complémentaires** (théorie de *Hering)* se trouve actualisée à ce niveau sur le plan fonctionnel. Dans le domaine de la perception chromatique, il en résultera une augmentation du contraste (augmentation de la saturation des couleurs; p. 356). Si l'on fixe par ex. une page multicolore (p. 359 C) pendant environ 1/2 min et que l'on porte ensuite son regard sur une page neutre, on voit apparaître les différentes couleurs complémentaires *(contraste coloré successif).*

Des CR de formes différentes peuvent être mis en évidence au niveau de **centres** situés **plus haut** sur la voie visuelle (V,, Vy p. 358). La *forme* des stimuli lumineux (raies, arêtes), leur *longueur,* leur *orientation axiale* et *leur mouvement directionnel* ont une grande importance à ce niveau.

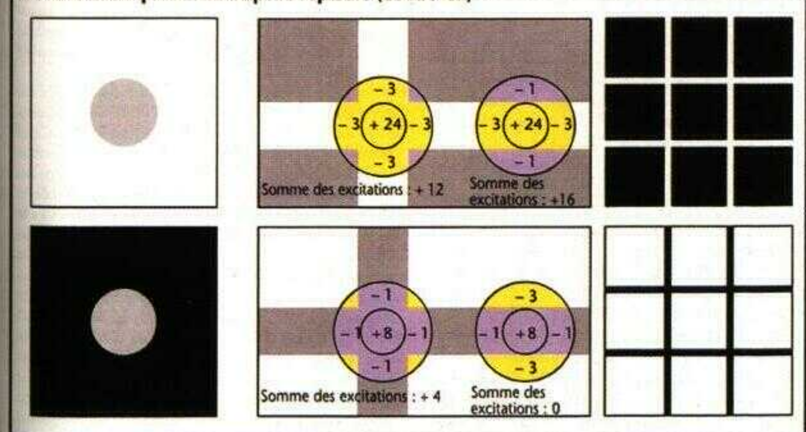
A. Potentiel de récepteurs des cellules bipolaires-on et ganglionnaires-on



B. Champs récepteurs des cellules ganglionnaires-on (1,2) et -off (3,4)



C. Contraste par les champs récepteurs (centre-on)



Vision des couleurs

Lorsqu'une lumière blanche (lumière solaire par ex.) traverse un prisme, elle se décompose en un *spectre* dont les couleurs vont du *rouge au violet* (couleurs de l'arc en ciel). Le *rouge* correspond en gros aux longueurs d'onde (X) comprises entre *650-700 nm* et le *violet* à celles comprises entre *400-420 nm* (A). L'œil est sensible à cette gamme de À,. La *lumière blanche* peut s'obtenir sans que soient utilisées toutes les longueurs d'onde du spectre visible. Il suffit de réaliser un mélange **additif de deux couleurs** particulières (couleurs **complémentaires).** Les lumières orange (612 nm) et bleue (490 nm) constituent par ex. une paire complémentaire.

Un **triangle** des **couleurs** (B) ou une représentation semblable (par ex. un tableau de couleur normale, norme DIN 5033) visualise ce phénomène : le spectre visible est représenté sur les deux côtés opposés à l'hyputhénuse et en son centre figure un point appelé «blanc». Toute droite passant par ce point coupe les côtés du triangle à hauteur des paires de couleurs compémentaires (par ex. 612 et 490 nm, B). Le mélange additif de quantités à peu près égales de rouge et de vert, donne une impression de jaune (C). Avec une proportion plus importante de rouge, on obtiendrait de l'orange, avec une plus forte proportion de vert on aurait du vert-jaune donc des couleurs situées entre le rouge et le vert sur les côtés du triangle. 11 en est de même pour un mélange de vert et de violet **(B** et C) dont la combinaison donne une teinte pourpre qui n'est pas une couleur spectrale (B). Cela signifie qu'à partir de proportions différentes des *trois couleurs du spectre* (conformément à ce qui a été dit plus haut, le *rouge* [700 nm], le *vert* [546 nm] et le *bleu* [435 nm]), on peut réaliser *toutes* /e.î *autres couleurs* ; la couleur blanche peut également s'obtenir soit à partir des trois couleurs fondamentales, soit à partir de nombreuses paires de couleurs complémentaires.

Au mélange additif de couleurs (C) s'oppose le principe du **mélange soustractif de couleurs** qui est utilisé par ex. en peinture ou dans les filtres teintés en photographie. Une peinture jaune ou un filtre jaune absorbe la composante bleue de la lumière blanche. Ainsi la couleur complémentaire Jaune demeure. Si l'on mélange du jaune et du rouge, le vert est également absorbé, ce qui produit de l'orange.

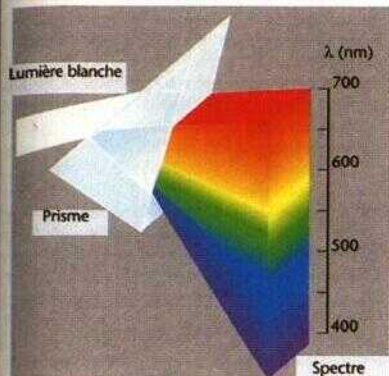
La sensibilité chromatique des photorécepteurs est conditionnée par *Vabsorption de lumière* par les pigments visuels. La rhodopsine des bâtonnets (p. 348) responsable de la vision crépusculaire achromatique absorbe les longueurs d'onde de la lumière entre 400-600 nm et son maximum d'absorption (λ_{max}) se situe vers 500 nm (El). La nuit la lumière vert-bleu apparaîtra proportionnellement plus claire et la lumère rouge plus sombre. La nuit, le port de lunettes rouges par ex. permet l'adaptation des bâtonnets à l'obscurité. Les cônes permettent la **vision diurne des couleurs. On en distingue *3* *types*** (El) : le pigment des cônes-P absorbe de façon maximale les petites longueurs d'onde comme la lumière bleu-violet (λ_{max} = 420 nm), celui des cônes-M absorbe les longueurs d'onde moyennes allant du bleu-vert au jaune (λ_{max} = 535 nm), cem1 des cônes-G absorbe les grandes longueurs d'onde allant du jaune au rouge (λ_{max} == 565 nm). (Les courbes de sensibilité physiologique représentées en **El** prennent en considération l'absorption de la lumière à travers le cristallin.) Les lumières *ultraviolette* (λ_{max} < 400 nm) et *infrarouge* (λ_{max} > 700 nm) ne sont pas visibles.

Le rapport de ces trois types de cônes (= validité périphérique de la *théorie trichromatique des couleurs)* et leur transposition en un *canal noir et blanc* et un *canal de couleurs inversé* au niveau de la rétine et du CGL (E2 et p. 354), permettent au cortex visuel (v. aussi p. 358) de reconnaître non seulement les différentes **couleurs,** soit environ 200 *tons* différents de *couleur (seuil absolu de discrimination spectrale* de 1-2 nm; **D,** courbe normale) mais également la *saturation* des couleurs (mélange de gris).

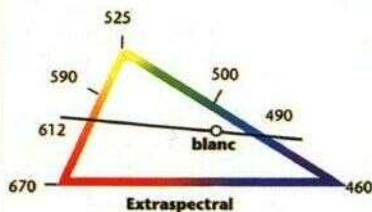
La perception des couleurs est plus complexe encore, car, par ex., un morceau de papier «blanc» apparaît blanc non seulement si on l'observe en lumière blanche (lumière du jour) mais également en lumière jaune (lampe à incandescence) ou même en lumière rouge. De même, on ne voit pas différentes couleurs lorsqu'on regarde le côté ensoleillé ou ombragé d'une maison. Cette **constance des couleurs** est le résultat d'un mécanisme rétinien et cérébral de perception des signaux. Tout ceci est valable pour la **constance des grandeurs** et **des formes** : sur la rétine, l'image d'un homme placé à 200 m est beaucoup plus petite que celle d'un homme situé à 2 m; malgré cela nous le considérons comme de taille normale. Au niveau de ta rétine, une table rectangulaire n'aura pas la même- forme selon qu'on l'a regarde de dessus (elle parraît vraiment rectangulaire) ou de côté (elle ressemble alors à un losange).

Le **daltonisme** se caractérise par une absence ou une mauvaise discrimiination de certaines couleurs *(seuil de discrimination chromatique élevé* ; D). Cette déficience, le plus souvient héréditaire, touche environ 9 % des hommes et 0,5 % des femmes. On distingue les *protanopes* (cécité au rouge), les *deutéranopes* (cécité au vert) et les *tritanopes* (cécité au bleu-violet). Dans le cas d'une déficience et mon d'une cécité totale aux couleurs, on parle de *prot-- (deuter-, trit-) anomalie.* On teste la vision chromatiqme au moyen de *planches chromatiques* ou bien d'un *canomaloscope.* Dans ce cas, le sujet doit, en mélangeamt (v. ci-dessus mélange additif) du rouge et du vert, obitenir un jaune bien précis. Un sujet protanomale par ex. utilisera une très forte proportion de rouge alors qu'iun deutéranomale utilisera une trop grande quantité de vert. Par contre, un protanope appellera jaune tout ce (qui correspond à des longueurs d'onde supérieures à 520 nm.

A. Composition de la lumière solaire

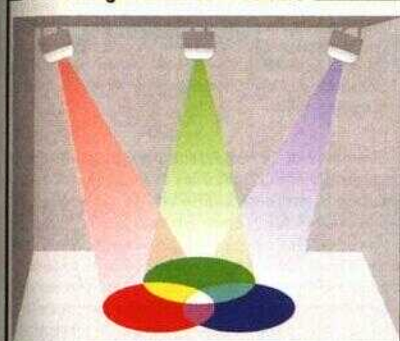


B. Triangle des couleurs

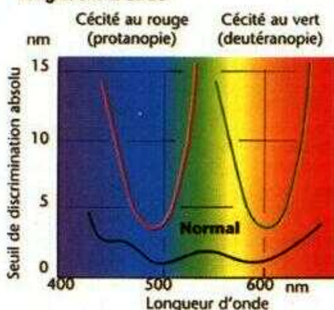


(d'après Kries)

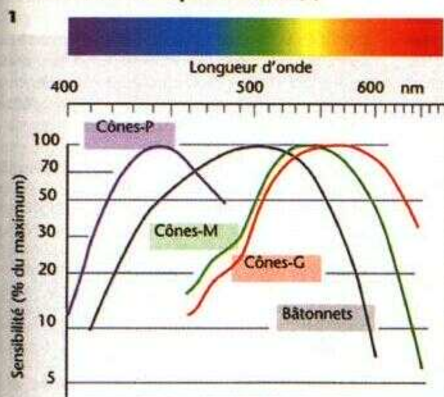
C. Mélange additif des couleurs



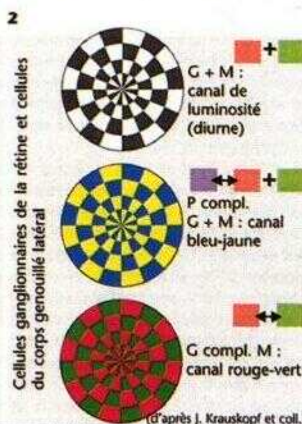
D. Seuil de discrimination des longueurs d'onde



E. Sensibilité physiologique des bâtonnets et des cônes (1) et correspondance des couleurs complémentaires (2)



(d'après J.K. Bowmarker et H.J.A. Dartnall)



(d'après J. Krauskopf et coll.)

Champ visuel, voies optiques et traitement du signal visuel dans le SNC

On appelle **champ visuel** la portion de l'espace vue par un œil *immobile,* la tête restant elle-même immobile (Al).

La **mesure du champ visuel** s'effectue grâce à un **périmètre** constitué sur le principe d'un hémisphère creux au centre duquel se trouve l'œil du sujet. Celui-ci devra signaler le moment où il voit apparaître ou disparaître dans son champ visuel un signal lumineux arrivant par le côté, par en haut, par en bas, etc. Les **scotomes** sont des défaillances partielles dans l'aire du champ visuel. Ils peuvent être provoqués par des lésions siégant dans l'appareil optique (cataracte par ex. ; p. 346), dans la rétine ou le long des voies visuelles (v. ci-dessous). La *tache aveugle* (A) est un «blanc» dans le champ visuel normal ; elle correspond à une interruption de la rétine située temporalement à 15°, au niveau de *ïapapitîe du nerf optique* (p. 349 B). En vision binoculaire (p. 361 A), la tache aveugle est chaque fois compensée par l'autre œil. Le champ visuel est plus petit pour des signaux colorés que pour des signaux achromatiques. (Lorsqu'on fait pénétrer très lentement dans son champ visuel un objet rouge par ex., le sujet verra le mouvement bien avant de reconnaître la couleur de l'objet.)

La rétine possède plus de 10^8 photorécepteurs qui sont reliés à environ 10' cellules ganglionnaires rétiniennes au niveau du nerf de la rétine (p. 354) et dont les axones forment le **nerf optique.** Cette *convergence* d'un grand nombre de récepteurs sur un petit nombre de neurones est très forte à la périphérie de la rétine (plus de 1000/1) tandis que dans la fovea centralis, certains cônes ont leur «liaison» privilégiée avec le cortex visuel. A une faible convergence (au niveau de la fovea centralis par ex.) correspond une acuité visuelle élevée mais un niveau de sensibilité faible tandis que la forte convergence des signaux émanant de la périphérie de la rétine conduit à l'effet inverse (v. aussi *sommation spatiale,* p. 353 C3).

La rétine renferme *trois* **types de cellules ganglionnaires** : 10% d'entre elles sont des grosses *cellules* a *(Y, système magnoceilulaire)* qui repondent rapidement et de manière « phasique » à une information lumineuse (vision des mouvements) et dont les axones ont une conduction rapide, 80 % sont de petites *cellules* |3 *(X, système parvocellulaire)* ayant un petit champ réceptif (discrimination spatiale élevée), répondant à une lumière constante de manière prolongée («tonique») ; ce type de cellule permet l'analyse des couleurs et possède des axones plus minces. Ces deux types de cellules sont fréquemment comparés à des cellules On et Off (p. 354) Le troisième type de cellules (10%) est constitué de *cellules f (W, système koniocellulaire)* ; elles servent à l'accommodation pupillaire (v. ci-dessous) et aux saccades consécutives à des réflexes (p. 348 et 360) ; leurs axones allant vers le mésencéphale sont encore plus minces.

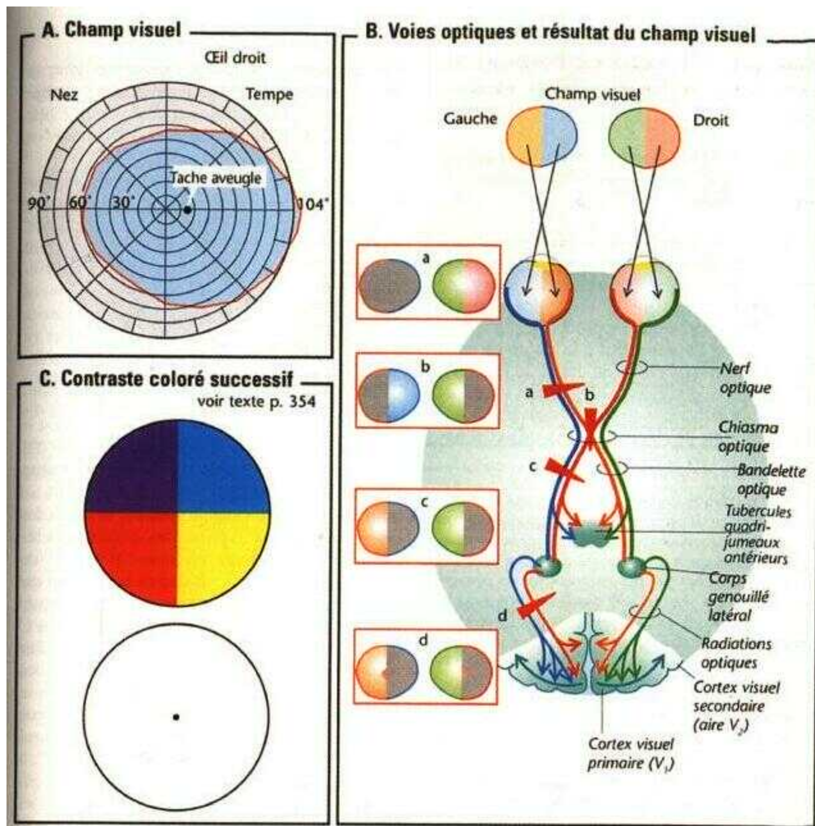
Des objets situés dans les portions nasales du champ visuel des deux yeux **(B,** bleu et vert) se projettent sur les hémirétines temporales et inversement. Si l'on suit les **voies optiques,** les fibres du nerf optique qui proviennent des hémirétines temporales restent du même côté **(B,** bleu et vert) alors que les fibres provenant des hémirétines nasales croisent dans le *chiasma optique* **(B,** orange et rouge). Les fibres provenant de la fovea centralis sont représentées de manière bilatérale.

Une **lésion** du nerf optique gauche par ex. conduit à une cécité *{scoîome}* dans te champ visuel de l'œil gauche (Ba) tandis qu'une lésion de la *bandelette optique* gauche supprime les moitiés droites des champs visuels des deux yeux (Bc). Une lésion médiane du chiasma optique entraîne un scotome temporal bilatéral («cécité en œillères», **Bb).**

Les fibres de la *bandelette optique* continuent leur trajet et atteignent les 6 couches qui composent le **corps genouillé latéral** *rétinotope* du thalamus (CGL). Dans les couches 2, 3 et 5 se terminent les axones en provenance de l'œil ipsilatéral, dans les couches 1, 4 et 6 se terminent ceux de l'œil controlatéral. Les axones des cellules a atteignent les cellules magnocellulaires des couches 1 et 2 ; celles-ci servent de relai vers le cortex visuel pour la conduction rapide des *informations relatives au mouvement.* Les axones des cellules (3 vont vers les couches 3-6 du CGL parvocellulaire, qui participent à la reconnaissance des *couleurs* et des *formes.* Les cellules a comme les |3 projettent le rayonnement visuel d'origine rétinienne sur le **cortex** visuel primaire (V_1) et, après relais, sur d'autres aires visuelles occipitales (V_{2-5}).

L'aire V_1, formée des couches 1-6 disposées dans un plan perpendiculaire à la surface corticale (p. 333 A), est conçue de manière à permettre **l'analyse modulaire** rétinotopique en trois dimensions, x, y et z (en colonnes de 3 x 1 x 1 mm) ; on distingue ainsi les *colonnes oculaires dominantes* dans le sens-y («éventail» des informations très variées en provenance des deux yeux), de manière verticale (dans le sens-z) les *colonnes d'orientation* («éventail» de tous les stimuli visuels), enfin les cylindres (dans la direction-z) chargés du traitement des *couleurs.*

Les informations relatives aux **couleurs,** à la perception avec une haute définition des **formes** stationnaires, enfin aux **mouvements** et à la **pro-**



fondeur stéréoscopique sont véhiculées au moyen de radiations visuelles, par des voies subcorticales séparant en partie l'information, et aboutissent à l'aire V_1. La perception visuelle n'est possible qu'après intégration de ces différents aspects. Lors de l'activité quotidienne élémentaire, le traitement des informations visuelles est pris en charge pour plus de moitié par le cortex; pour simplifier, dans notre regard des choses, le cortex pariétal analyse le « qui » et le cortex temporal le «quoi».

L'axone de la bandelette optique (tels ceux des cellules y) se dirige vers de nombreuses **régions subcorticales du cerveau** entre autres (a) vers la *région prétectale* responsable des mouvements de *vergence* et de *motricité oculaire verticale*, (b) vers les *tubercules quadrïjumeaux* qui pilotent la gestion des *saccades* (p. 360), (c) vers *V hypothalamus* (synchronisation de la périodicité circadienne; p. 334) **de** même que (d) vers *Y aire praetectalis* qui règle le diamètre pupillaire.

Le **réflexe pupillaire** est déclenché par une augmentation brutale de la quantité de lumière qui pénètre dans l'œil (p. 350). Le signal efférent chemine par les fibres parasympathiques du nerf oculomoteur (nerf III) et provoque un rétrécissement pupillaire *(myosis).* Les deux pupilles réagissent de façon synchrone, même si le stimulus n'a touché qu'un seul œil *(réflexe consensuel).* Pour l'ajustement à la vision de près (p. 360), les deux pupilles fonctionnent sur le même principe.

Le **réflexe cornéen** est un réflexe de protection de l'œil. Un attouchement de la cornée (afférence par le nerf trijumeau) ou même simplement l'approche d'un objet, d'une mouche par ex., au voisinage de l'œil (afférence par **le** nerf optique) produit la fermeture des paupières.

Mouvements oculaires. Perception de la profondeur de champ et du relief

On parle de *mouvements oculaires conjugués* lorsque les *muscles extrinsèques* mobilisent les deux yeux dans le même sens (par ex. : coup d'œil droite/gauche) et de *vergence* (divergence ou convergence) lorsque le mouvement des yeux s'effectue en sens opposé. Pour les mouvements de convergence, les axes des deux yeux (qui sont parallèles lors d'une vision au loin) arrivent à fixer un objet rapproché. De la même manière, pour **l'ajustement à la vision de près** (= triade de convergence ou triade de Horner), la convergence des deux axes optiques s'accompagne d'un réflexe de rétrécissement pupillaire (augmentation de l'acuité du regard) et d'accommodation du cristallin (p. 346).

Loucherie (strabisme). Lors de la réaction d'ajustement à la vision de près, les entants hypermétropes par ex doivent accommoder beaucoup plus que la normale. Ces patients louchent fréquemment parce que l'accommodation se traduit par des mouvements de convergences des yeux Lors d'une paralysie d'un muscle oculaire par ex , si les axes optiques des deux yeux divergent trop, l'image d'un œil sera inhibée au niveau cortical, ce qui conduit lors d'un déficit chronique à la cécité de cet œil (*amblyopie stmbique)*

En explorant le champ visuel, l'œil (mais aussi la tête en partie) effectue des *mouvements en saccades* **(saccades)** pour passer d'un point de fixation à un autre (lors de la lecture d'une ligne par ex.). Cette translation d'image qui a lieu au moment du mouvement oculaire est inhibée de façon adéquate au niveau central : il y a *suppression de saccade.* Lorsqu'on regarde alternativement nos deux yeux dans un miroir, on ne perçoit pas nos propres mouvements oculaires alors qu'un second observateur les verra. L'œil effectue en permanence de très petits mouvements, en effet un objet observé par un œil fixe (image « expérimentalement stabilisée ») deviendrait rapidement invisible.

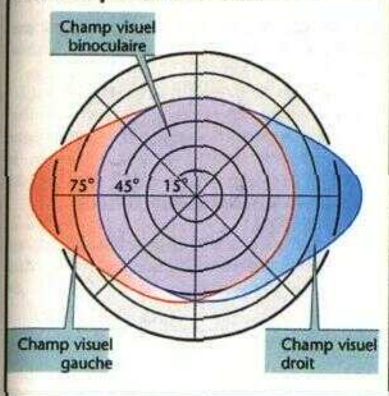
Un objet en mouvement dans le champ visuel périphérique sera construit sur la fovea centrale après réflexion (p. 348) : pour cela l'œil effectue des **mouvements lents de poursuite oculaire.** La combinaison de ces mouvements lents et de mouvements rapides en sens inverse est appelée **nystagmus.** La direction du nystagmus (droit, gauche) est définie par le sens de la secousse rapide (par ex. nystagmus postrotatoire; p. 342). Un *nystagmus optocinétique* survient par ex. lorsque, assis dans un train, on observe un arbre (poursuite oculaire) ; grâce à un mouvement de retour rapide (fixation de repositionnement), la fixation d'un nouvel objet sera possible. Un *nystagmus pathologique* peut résulter d'un dysfonctionnement du *cervelet* ou de *Yorgane de l'équilibration* (p. 342).

La **programmation** des mouvements oculaires est réalisée par l'intermédiaire du tronc cérébral : les mouvements rapides (conjugués) horizontaux (saccades, et en partie nystagmus rapide) le sont au niveau du *pont,* les mouvements verticaux et de torsion le sont au niveau du *mésencéphale.* La prise en charge des mouvements fins requiert l'intervention du *cervelet (* aussi p. 326). Les neurones issus de la région des *noyaux d'Edinger-Westphal* sont responsables de l'ensemble des mouvements de vergence.

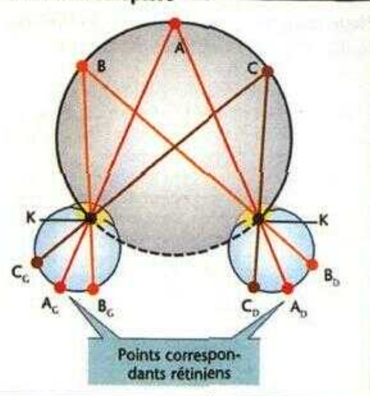
La **vision de la profondeur** et **du relief** est le fait en premier lieu d'une action commune des deux yeux et se limite par conséquent au **champ visuel binoculaire** (A). Si l'on fixe des yeux un point **(B,** A), celui-ci se projette sur la fovea des deux rétines (A_G, A_D) en des points appelés *points correspondant'' rétiniens.* Il en est de même des points B et C (B) car ils se trouvent sur le cercle (il s'agit en fait d'une calotte sphérique) qui passe par A et par les centres des dioptres C (p. 347 B) des deux yeux (cercle **horoptère).** Sur un *œil cyclopéen* (imaginaire) dans lequel les deux rétines se recouvriraient (en ce qui concerne la vision centrale), les points correspondants sont représentés par un seul point (C, $A_G + A_D \triangleq A_C$). Pour un point D (C, à gauche) situé *en dehors* de l'horoptère, l'œil cyclopéen verra une image double (D'D") au lieu de D, D'provenant de l'œil gauche (D_G). Si D et A ne sont pas trop distants l'un de l'autre, le traitement par les centres visuels de cette double image donnera l'impression que D se situe *derrière* A, d'où une *perception de profondeur de champ.* Il en va de même pour un point E (C, à droite) plus proche de A, à la différence que, dans ce cas, E' provient de l'œil droit (E'_D) ; le point E sera ainsi reconnu comme «plus proche».

Perception de la profondeur de champ. Dans la vision de loin comme en vision monoculaire, la perception de la profondeur dépend des phénomènes suivants (D) : intersections de contours, brume dans le lointain, ombres, différences de taille, etc. Les *mouvements de la tête* ou de l'ensemble du corps facilitent la perception de la profondeur de champ ou de la distance : ainsi, vu d'un train, un objet proche se déplace plus vite dans le champ visuel qu'un objet plus éloigné **(D,** le panneau d'une gare par comparaison au mur ou encore le mur de cette gare par comparaison aux montagnes).

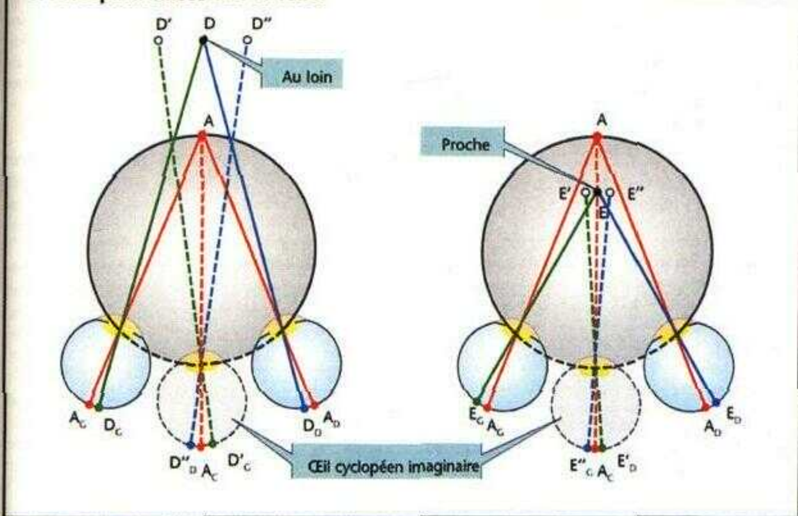
A. Champ visuel binoculaire



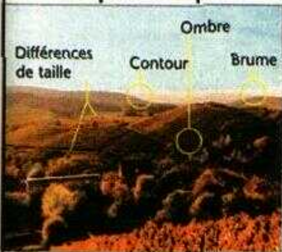
B. Cercle horoptère

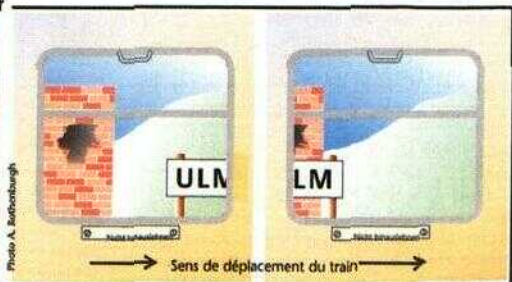


C. Perception binoculaire du relief



D. Perception de la profondeur





Physique de l'acoustique, stimulus sonore et perception auditive

L'onde sonore constitue le stimulus spécifique de l'organe de l'audition. Elle se propage à partir d'une source (par ex. un gong; Al) dans les milieux gazeux, liquide et solide.

L'air constitue te vecteur principal du son. Au niveau de la source sonore, l'air est alternativement comprimé (augmentation de la pression) et décomprimé (diminution de la pression). Ces oscillations de pression (ondes sonores) se propagent à la **vitesse du son** (c) qui atteint 332 m/s dans l'air à 0 °C. La représentation graphique des **oscillations de pression** (Al) revêt la forme de courbes sinusoïdes. On appelle **longueur d'onde** (λ) la distance entre deux points successifs de même pression sonore et **amplitude** (a) (Al) la déviation maximale de la pression par rapport à la valeur de repos. Lorsque λ augmente ou diminue, un son respectivement plus grave ou plus aigu sera perçu. Par contre une augmentation ou une diminution de l'amplitude entraînera un son de plus ou moins grande intensité (Al). La **hauteur** d'un **son** est essentiellement caractérisée par sa **fréquence** (f), c'est-à-dire la récurrence d'une même pression sonore en un endroit donné. L'unité de fréquence est le **hertz** (Hz = s'"). Fréquence, longueur d'onde et vitesse du son sont liées entre elles par la relation :

$$f\,(Hz) \cdot \lambda\,(m) = c\,(m \cdot s^{-1}) \qquad [12.1]$$

Au sens strict, un **son** dit «pur» correspond à une vibration sinusoïdale. Cependant, le «son» émis par la majorité des sources sonores (instrument de musique, voix chantée) est composé d'un certains nombres de sons purs de fréquence et d'amplitude différentes; il en résulte une vibration complexe, quoique périodique, appelée **son complexe** (A2). La plus basse fréquence le composant (fréquence fondamentale) détermine la hauteur du «son» perçu. Les fréquences supérieures (harmoniques) donnent le *îimhre.* Le La (440 Hz, utilisé pour donner le ton) a un timbre différent selon qu'il émane d'un ténor, d'une harpe, d'un orgue ou d'un piano. Un *battement* de très basse fréquence (A3, rouge) qui résulte de l'interférence de deux sons de fréquence très proche (A3, bleu) constitue un cas particulier.

Domaine acoustique. L'oreille d'un jeune homme perçoit les sons dont les fréquences vont de 76 *à environ 20000 HT.*. Avec l'âge, la *limite supérieure d'audibilité* peut chuter jusqu'aux environs de 5000 Hz *(presbyacousie).* A 1000 Hz, le **seuil de perception** des bruits correspond à une perception acoustique d'environ $3 \cdot 10^{-5}$ Pa. Le seuil de perception dépend de *la fréquence* **(B,** courbe verte). Le seuil de perception d'un son augmente considérablement si d'autres sons retentissent simultanément. Cet *effet de masque* rend par ex. très difficile la poursuite d'une conversation dans un environnement bruyant. À partir d'une pression d'environ 60 Pa, ce qui correspond à $2 \cdot 10^6$ fois le seuil de perception à 1000 **Hz,** l'oreille est surchargée, ce qui entraîne une *sensation douloureuse* **(B,** courbe rouge).

Le niveau de pression acoustique (angl. : Sound pressure level) se mesure en *décibel* (dB SPL). A partir d'une pression acoustique (fixée arbitrairement) : $p_o = 2 \cdot 10^{-5}$ Pa, le niveau de pression sonore en dB équivaut à :

niveau de pression sonore (dB) =

$$20 \cdot \log\,(p/p_o) \qquad [12.2]$$

où p_x représente la pression sonore effective. Une pression sonore multipliée par 10 équivaut ainsi à une augmentation, de 20 dB SPL du niveau sonore.

L'intensité acoustique 1 ($W \cdot m^{-2}$) est l'énergie sonore qui traverse une unité de surface par unité de temps. 1 est proportionnelle à $(p_x)^2$. C'est pourquoi deux valeurs en dB ne peuvent pas être traitées de façon arithmétique; deux interlocuteurs émettant chacun 70 dB n'en totaliseront pas 140 mais seulement 73 dB environ ($p_x = 6{,}3 \cdot 10^{-2}$ Pa). En effet, selon la formule ci-dessus [12.2], p_x ne s'élève que d'un facteur $\sqrt{2}$ lorsque 1 est multipliée par deux ce qui donne environ 73 dB (introduire $\sqrt{2} \cdot 6{,}3 \cdot 10^{-2}$ pour p_x dans la formule 12.2)

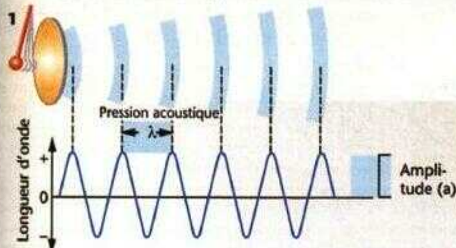
Sur le plan de la perception, des ondes sonores de même pression acoustique mais de fréquences différentes ne donnent *pas* la même **intensité** subjective : pour être perçu comme équivalent à un son de référence 20 dB à 1000 Hz, un son de 63 Hz devra avoir une pression acoustique environ 30 fois supérieure (+29 dB). À partir de ces données subjectives, on peut représenter sur le diagramme dB-Hz des courbes de mêmes sensations sonores *(courbes isophones;* **B,** courbes bleues). L'unité *dépression sonore* est le *phone ;* à 1000 Hz, les valeurs sur l'échelle des phones sont les mêmes que celles sur l'échelle des dB (B). La représentation dB-Hz du seuil absolu de perception est également une isophone (4 phones ; **B,** courbe verte). La sensibilité maximale de l'oreille humaine se situe dans la plage de fréquence 2000-5000 Hz.

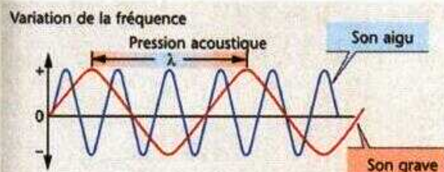
Le **champ auditif** sur le diagramme Hz/dB (B) est d'une part limité vers le haut et vers le bas par la hauteur de la fréquence sonore, d'autre part par les isophones des seuils de perception et de limite de la douleur. La *gamme de la parole* est d'une grande importance pour une bonne écoute (B).

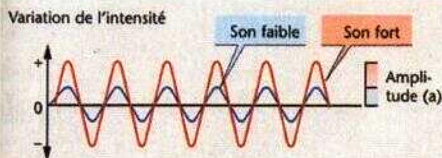
La notion de **sonie** a ainsi été introduite pour préciser la perception d'un son de fréquence constante, par ex. deux fois plus ou deux fois moins intense (l'unité de mesure est le sone ; 1 sone = 40 phones à 1000 Hz). Un son de 2 sones (ou de 0,5 sone) sera perçu comme deux fois plus (ou deux fois moins) intense.

A. Longueur d'onde, amplitude et forme d'oscillation

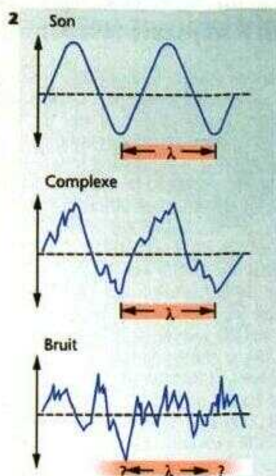
1



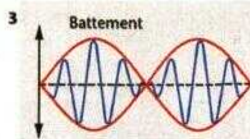




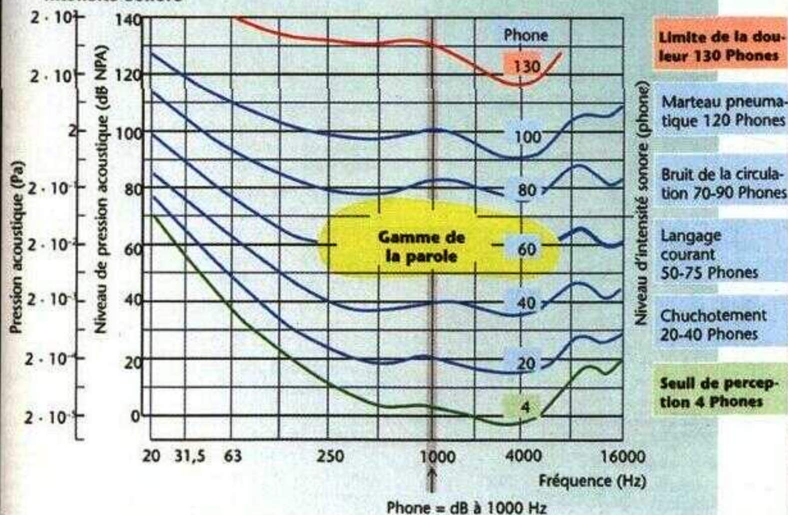
2



3



B. Pression acoustique, niveau de pression acoustique (intensité acoustique) et intensité sonore



Réception et transmission des sons. Récepteurs auditifs

Les ondes sonores atteignent 1 organe de 1 audi tion essentiellement par le conduit auditif externe *(oreille externe)* qui se termine au niveau de la membrane tympamque (*tympan*) Les oscillations de pression sonore **(conduction** aérienne) mettent le tympan en vibration Celui ci transmet ces vibrations par 1 interme diaire de la *chaîne des osselets (conduction ossiculaire du son)* située dans la caisse du tympan (ou *oreille moyenne)* Jusqu a la mem brane de la *fenêtre ovale* (A 1,2) C est la que commence 1 *oreille interne (labyrinthe)*

L oreille **moyenne** (caisse du tympan) for mee d une chaîne de trois osselets (le *marteau* 1 *enclume* et 1 *etner* Al,2) transmet les vibra tions acoustiques du tympan Jusqu a la fenêtre ovale (multiplication de la pression par 22) L oreille moyenne permet la transmission des sons (avec le moins de déperditions possibles) d un milieu de faible impédance (air) vers un milieu d impédance élevée (liquide) Sans ce **«convertisseur d'impédance»** une grande par tie de 1 énergie sonore serait réfléchie contre la fenêtre ovale ce qui (par ex lors d une destruc tion de la chaîne des osselets) se traduirait par une perte d audition d environ 20 dB (surdité de transmission) La conversion d impédance est assurée grâce a la transmission des sons d une grande surface vers une petite surface (tympan/ fenêtre ovale = 17 1) et grâce a une augmenta tion de la force exercée (en\iron 1 3 fois) par les osselets qui sont disposes en levier (efficacité optimale a 1 2 kHz)

Les deux **muscles** de 1 oreille moyenne (le *tenseur du îMîipan* insère sur le marteau et le *stapedius* insère sur 1 etner) peuvent moduler la transmission des sons de basse fréquence lia sont utiles également pour maintenir 1 intensité de ces sons pour protéger contre les sons trop forts et réduire les bruits parasites émis par 1 auditeur lui même enfin atténuer certaines vibra tions die résonance dans 1 oreille moyenne

Le son fait également vibrer toute la boite cra menne par consequent il est directement transmis a la cochlee par **conduction** osseuse La cochlee ne joue guère de rôle physiologique mais elle est importante sur le plan diagnostique dans 1 **épreuve de Weber** par **ex** on place la base d un diapason en vibration au sommet du crâne Un sujet normal localisera correcte ment la source sonore en position médiane en raison de la symétrie des sensations sonores perçues Un patient atteint de *surdité de transmission* unilatérale (atteinte de 1 oreille moyenne par ex) localisen le diapason du cote de 1 oreille atteinte (*latéralisation*) car 1 absence d effet de masque du aux bruits ambiants fait percevoir le son plus fort de ce cote la Par contre le son sera latéralisé du cote sain en cas d *atteinte* unilatérale *de l oreille interne* celle ci percevant le son comme étant plus faible Dans 1 **épreuve de** Rinne le diapason est pose sur le mastoide (petit bourrelet osseux situe der nere 1 oreille) d un cote jusqu a ce que le patient n en tende plus le son puis le diapason est place devant 1 oreille Le sujet normal comme le sujet atteint de troubles sensitifs unilatéraux de 1 oreille interne perce vront encore le son (Rinne positif) alors que le smet présentant des troubles de la conduction osseuse ne le percevra plus (Rmne négatif)

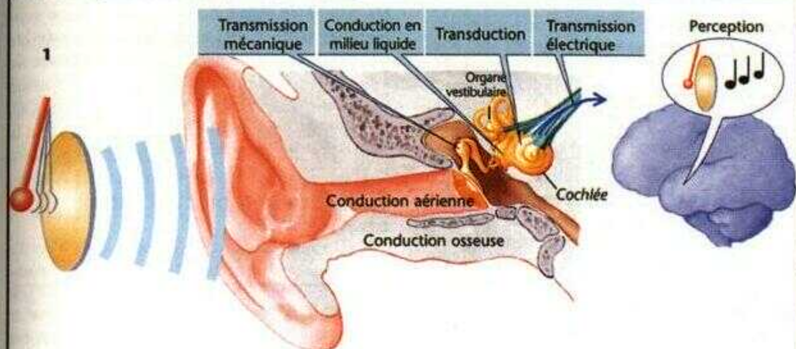
L oreille interne est constituée par 1 **orgdne de l'équilibration** (p 342) et par un canal de 3 4 cm de long en forme de limaçon **(cochlee)** inclus dans 1 os du rocher rempli d *endt hmphe (rampe* me *Mnne* ou canal cochleairel et qui communique a son extrémité avec 1 org me de 1 équilibration La rampe moyenne est flan quee de deux autres compartiments la *ri inpe vestibu luire* et la *rampe tympanique* qui communiquent avec 1 extrémité du limaçon (apex *hélicotrème*) et sont rem plies d un autre liquide la *penl\mphe* La rampe vesti bulaire commence a la *fenêtre oiale* et la rampe tympamque se termine sur la membrane de la *fenêtre ronde* (A2) La peulymphe a une composition iden tique a celle du liquide plasmatique (p 93 C) alors que la composition électrolytique de 1 endolymphe res semble plutôt a celle du cytosol (v ci dessous) La pen lymphe circule dans le tunnel de Corti et les espaces de Nuel des rampes tympanique et vestibulane (A4)

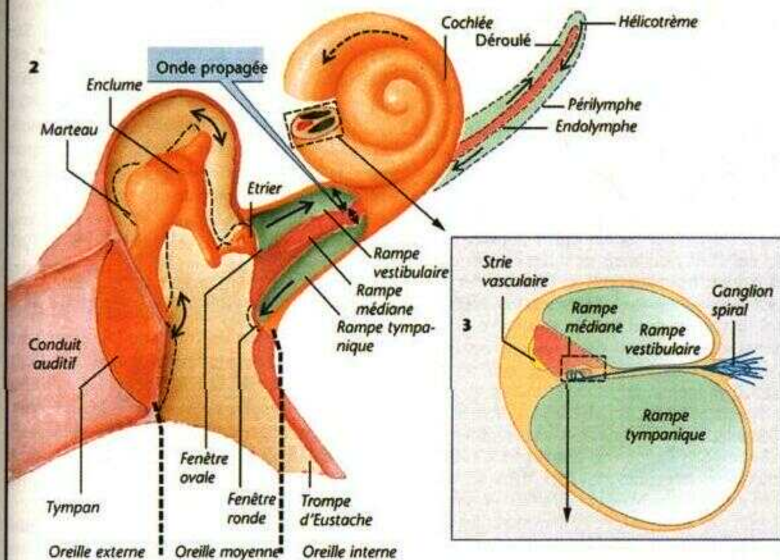
L organe de **Corti** Les cellules sensorielles (secondaires) de 1 organe auditif situées sur la membrane basale (A4) sont les **cellules** ciliées *externe* ç au nombre de 10000 12 000 et *internes* au nombre de 3500 Elle sont constituées de manière analogue a celles de 1 organe vestibu laire (p 342) ne possédant toutefois aucun kinocil ou alors un kmocil rudimentaire

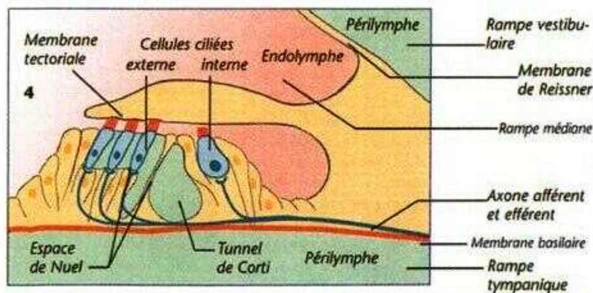
Les **cellules ciliées externes** (CCe) comprennent environ 100 cils (microvillosites) disposes en trois ran gées cylindriques minces et sont *solidement* attaches par leur face basale a la *membrane îccîonale* par 1 in termédiaire de cellules de soutien alors que les corps cellulaires des espaces tympanique et vestibulaire bai gnent dans la penlymphe (A4) Les cellules ciliées externes sont innervées par des fibres nerveuses erré rentes provenant du ganglion spirale (le médiateur 1 acetylcholine se fixe sur des récepteurs cholmer giques N_M p 82) Les **cellules ciliées internes (CCi)** en forme de poire entourées de cellules de soutien et dont les *cils* sont *libres* dans 1 endolymphe ne sont dis posées qu en une seule rangée elles établissent un contact synaptique avec plus de 90% des fibres *affé rentes* du ganglion spirale Les *axones efférents* du noyau olivaire latéral supérieur se terminent au niveau de ces terminaisons afférentes

Transmission **du** son **dans** l'oreille **interne. Les** oscillations de la membrane de la fenêtre ovale venant de 1 etner produisent des ondes de pression de la penlymphe qui du fait de son incompressibilité provoque une déformation compensatrice de la membrane de la fenêtre ronde (A2) Les parois du canal endolympha-tique c est a dire la membrane de Reissner et la ▶

A. Réception et transmission des sons







membrane basilaire (Dl) cèdent aux variations oscillatoires de volume **(onde propagée, B** et C). Ces variations peuvent aussi être «court-circuitées » et atteindre la fenêtre ronde sans devoir passer par l'hélicotrème. La paroi du canal endolymphatique cède de façon ondulatoire, c-à-d que la membrane de Reissner et la membrane basilaire oscillent tantôt vers la rampe vestibulaire, tantôt vers la rampe tympanique (Dl,2). Ainsi, la vitesse de l'onde propagée (qui *n'est pas égale* à la vitesse du son mais est beaucoup plus faible) et sa longueur d'onde décroissent progressivement à partir de la fenêtre ovale (B). La longueur d'onde de l'onde propagée dans la cochlée devient de plus en plus courte tandis que son *amplitude* croît jusqu'à un *maximum* **(B,** «enveloppe») pour se résorber ensuite très vite. La déformation maximale du canal endolymphatique se situe donc en un **lieu** d'autant plus proche de l'étrier que la longueur d'onde initiale du son est plus courte, c-à-d que le son est plus aigu. Chaque fréquence sonore est ainsi destinée à un endroit précis du canal endolymphatique selon le maximum de l'onde sonore propagée **(le lieu de formation de l'image dépend de la fréquence** ; C).

Les oscillations à l'intérieur du canal endolymphatique entraînent un très petit déplacement (« 0,3 nm) de la membrane tectoriale par rapport à la membrane basilaire (D3), si bien que les cils des **CCe** basculent et se déplacent tous ensemble. S'ils se déplacent vers la gauche (p. 342), ils provoquent l'ouverture des canaux cationi-ques *(îransducîion canaîaire mécanosensiîive}* au niveau de la membrane ciliaire, si bien que les ions (K^+, *W*, Ca^{2+}) pénètrent dans la cellule ciliée st la dépolarisent. Il y a donc synchronisation du itimulus avec le *raccourcissement des CCe* (D3). L'écrasement successif des cils dans le sens ɔpposé entraîne une hyperpolarisation (ouverture tes canaux-K^+ de la membrane somatique des cellules ciliées) et un *allongement des CCe.*

Le mécanisme de cette **électromotilité** terminale ɜxtrêmement rapide (jusqu'à 20 kHz, soit $2 \cdot 10^4$ fois/s) le la cochlée n'est pas connu, Toutefois il semble avoir *four* origine la pression élevée dans les cellules ciliées ;xtemes (128 mmHg !) et aussi la structure inhabituelle les parois cellulaires.

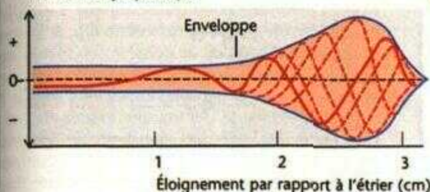
Ces mouvements ciliaires, responsables de la ;timulation des CCe, sont un moyen **d'amplifi-:ation** du signal (d'environ un facteur 100, soit ł0 dB), qui précède l'action des CCi *[renforce-nent cochléaire). Ce* phénomène explique le ;euil de perception exceptionnellement bas de :haque site cellulaire (0,5 mm) dans l'étroite ;amme de fréquence qui les caractérise. Les cils les **CCi** sont spécialisées dans le domaine des réquences maximales par l'intermédiaire des *vibrations endolymphatiques* **de l'espace** subtectorial (D4). Ceci conduit (comme pour les CCe de l'organe vestibulaire) à l'ouverture de *canaux par îransducîion* et à la dépolarisation *(potentiel récepteur),* ce qui au niveau des CCi (le récepteur spécifique des sons), provoque la libération du transmetteur (vraisemblablement le glutamate se fixant sur les récepteurs AMPA • p. 55 F) et par la suite à la transmission du signal vers le SNC.

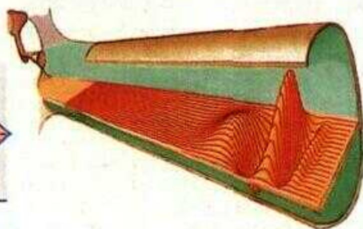
Ces vibrations sonores générées dans l'oreille interne peuvent être perçues à l'extérieur. Cette **émission otoacoustique évocable** peut être mesurée à l'aide d'une peau de tambour. Ainsi le fonctionnement de l'oreille interne, par ex. chez les nourrissons, peut être examiné alors que ceux-ci sont incapables d'analyser leurs propres sensations acoustiques.

Potentiel de l'oreille interne (p. 369 C). Sur leur face ciliée, les cellules ciliées bordent l'espace endolymphatique dont le *potentiel de repos (= potentiel endocochléaire)* est d'environ +80 à +110 mV par rapport à la périlymphe. Ce potentiel est maintenu par un processus de transport actif dans la *strie vasculaire* (p. 369 C). Comme les CCe et CCi ont un potentiel de repos de - 70 et - 40 mV respectivement, il existe donc une différence de potentiel d'environ 150-180 et 120-150 mV respectivement entre la membrane des cellules ciliées et l'endolymphe (intérieur de la cellule négatif). De plus, la *concentration en K** dans l'endolymphe, de l'ordre de 140 mmol/1, est approximativement la même que celle des cellules ciliées, si bien que le potentiel d'équilibre (p. 32) atteint ici 0 mV. Ce potentiel important est utile en tant que « force » motrice non seulement pour l'entrée de Na^+ et de Ca^{2+} mais aussi pour l'entrée et la mise à disposition du K^+ et pour engendrer le **potentiel de récepteur.**

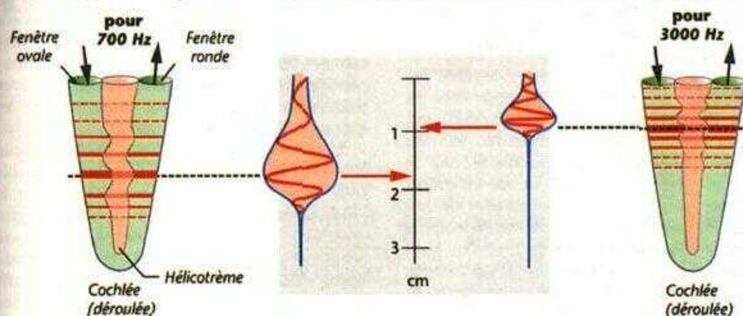
L'acuité auditive se mesure à l'aide d'un **audiomètre.** Le patient est soumis à des sons de différentes fréquences, transmis par l'intermédiaire des conductions aérienne et osseuse. Les intensités d'abord sous-liminaires sont augmentées de manière progressive jusqu'à ce que le seuil de perception soit atteint **(audiogramme de seuil).** S'il faut des sons d'intensité plus élevée que celle requise pour un sujet normal, il s'agira d'un *déficit auditif;* on le mesure en dB. (À la différence du diagramme de la p. 363 B, le seuil auditif normal [p. 363 B courbe verte] est représenté par la valeur 0 dB pour toutes les fréquences !) En dehors de la presbyacousie (p. 362), les déficits auditifs peuvent résulter par ex. d'inflammations de l'oreille moyenne (déficit de conduction aérienne) ou interne (déficit de conduction aérienne et osseuse) ou encore d'un traumatisme des cellules ciliées consécutif à une forte déflagration.

B. Onde propagée dans la cochlée : oscillations maximales et instantanées en relief

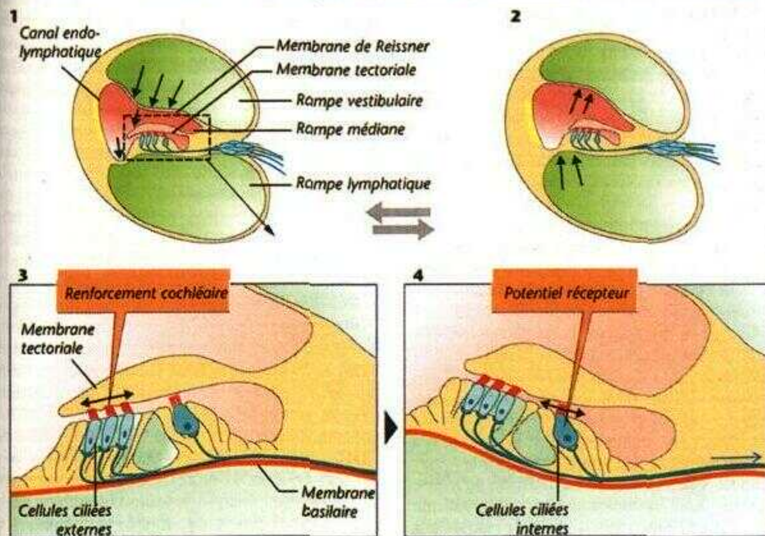




C. « Codage » en fréquence le long de la cochlée



D. Stimulation des cellules ciliées par bombement de la membrane



Élaboration des sons dans le SNC

Pour percevoir un stimulus sonore, certains paramètres doivent être codés dans le nerf auditif avant d'être transmis aux centres supérieurs : 1. la ou les fréquences du son, 2; l'intensité du son, 3. la direction du son et 4. l'éloignement de la source sonore.

Les **différentes fréquences** sont enregistrées dans des régions cochléaires bien définies (p. 367 C) et sont acheminées également dans des fibres différentes de la voie auditive avant d'être identifiées au niveau central. Si par ex., la fréquence de 1003 Hz est la fréquence la plus proche à pouvoir être distinguée de 1000 Hz, cette différence de 3 Hz donne par rapport à 1000 Hz un seuil *différentiel relatif (p.* 352) de 0,003, seuil qui correspond environ à la realité. Cette finesse de discrimination est assurée par le *«codage»* précis de la fréquence dans la cochlée mais aussi par le *renforcement* provenant des cellules ciliées externes (p. 366) de même que par le *contraste* neuronal le long de la voie auditive (p. 313 D). Cet accord précis (en anglais *îuning)* resuite notamment du fait qu'une fibre déterminée du nerf auditif ne possède un seuil particulièrement sensible qu'à «sa» fréquence propre. Seules des pressions acoustiques élevées entraînent un recrutement des fibres voisines (v. ci-dessous).

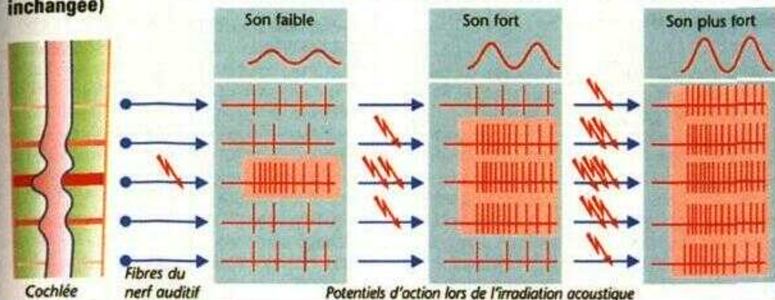
Une augmentation de **l'intensité sonore** conduit à : a) une fréquence accrue des potentiels d'action (PAs) dans les fibres afférentes et b) une sollicitation *(recrutement)* des fibres nerveuses avoisinantes lors de la transmission de l'information (A). Le *seuil* relatif de *différenciation des intensités* (p. 352) est par contre beaucoup plus grossier que le seuil de différenciation des fréquences avec une valeur de 0,1, c'est-à-dire qu'un stimulus sonore ne sera perçu comme étant plus ou moins fort que si son intensité est modifiée par un facteur 1,1 (augmentation de 10%, ce qui correspond à une pression acoustique augmentée de $\sqrt{1,1}$ = 1,05, soit 5 %).

La reconnaissance de la **direction du son** est *binaurale* (perçue grâce aux deux oreilles) : a) les ondes sonores arrivant de *façon oblique* parviennent à une oreille avec un certain *retard* par rapport à l'autre. Un changement de direction d'environ 3° (ce qui représente le *seuil de différenciation de direction),* entraîne un *retard* au niveau de l'oreille éloignée de la source d'environ 3 • 10^5 s **(B,** à gauche) ; b) le son est perçu par l'oreille détournée *comme étant moins fort;* si bien qu'une différence de 1 dB ne peut être reconnue. Une moindre pression acoustique s'accompagne cependant d'un léger retard dans l'apparition des potentiels d'action (allongement du temps de latence) du côté de l'oreille détournée **(B,** à droite) si bien que les stimuli sonores parviendront aux centres (noyau accessoire, **D5)** avec un certain *décalage.* Les effets a) et b) s'additionnent également (B). L'oreille externe permet en outre de reconnaître si le son provient de devant ou de derrière (ou bien d'en haut ou d'en bas). L'écoute binaurale est rendue possible grâce à la capacité élevée de l'oreille à capter les bruits de l'entourage, par ex. la perception d'une voix est meilleure en écoute binaurale qu'en écoute monoaurale. Le contact visuel avec la bouche de l'orateur apporte une aide supplémentaire.

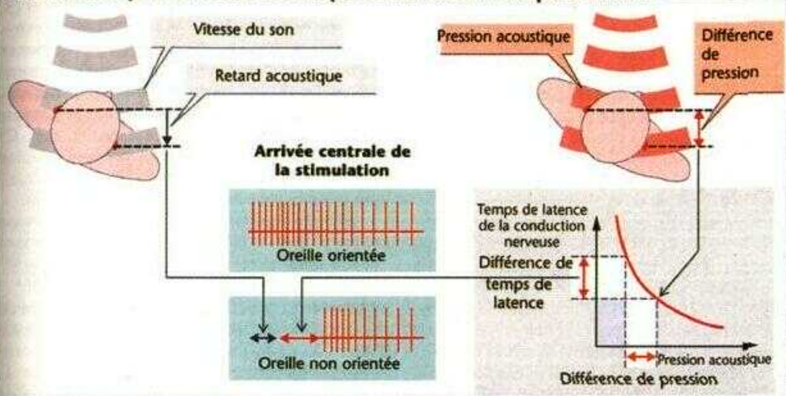
L'éloignement d'une source sonore est apprécié notamment par le fait que, lors d'une transmission sonore, les hautes fréquences sont plus atténuées que les basses fréquences. Plus la distance parcourue par le son est grande, plus la participation des hautes fréquences à la réception des sons sera faible (par ex., le tonnerre lors d'orages rapprochés ou éloignés).

Voies **auditives** (D). Les principaux relais des voies auditives et leurs fonctions probables sont : les fibres nerveuses auditives dont les corps somatiques sont situés dans le *ganglion spirale* de la cochlée **(Dl)** vont vers les *noyaux cochléaires* antéroventral (D2), postéroventral et dorsal (D3). Dans ces trois noyaux, les afférences sont disposées suivant des fréquences définies (*représentation tonoîopique)* de complexités diverses. L'inhibition latérale (p. 313 D) entraîne un *contraste,* c'est-à-dire une *suppression du bruit.* La comparaison de l'intensité et du temps de propagation (localisation binaurale, v. ci-dessus) a lieu dans *Votive supérieure* (D4) et dans le *noyau accessoire* (D5) qui reçoivent pour la première fois des impulsions d'origine controlatérale. Les relais suivants sont le *noyau lemnisque latéral* (D6) et, après passage d'une majorité de fibres sur le côté opposé, le *tub.ercule quadrijumeau postérieur* (D7). Ceux-ci, dotés de nombreuses afférences, ne sont que des relais réflexes (par ex. pour les muscles de l'oreille moyenne ; p. 366) mais ils assurent également la comparaison entre l'analyse des noyaux cochléaires et l'analyse spatiale de l'olive supérieure et par l'intermédiaire d'autres relations avec les tubercules quadrijumeaux supérieurs (D8) la coordination entre espaces acoustique et visuel. C'est par l'intermédiaire du thalamus *(corps genoulllé médian, CGM;* **D9)** que les afférences atteignent enfin le **cortex** *primaire* **(D10)** entouré par les *aires auditives secondaires* (p. 311 D, aires 41 et 22). Ces centres sont responsables de l'analyse des sons complexes, de la mémorisation immédiate lors de la comparaison des diverses fréquences, de l'attitude réflexe qui consiste à «tendre l'oreille», etc.

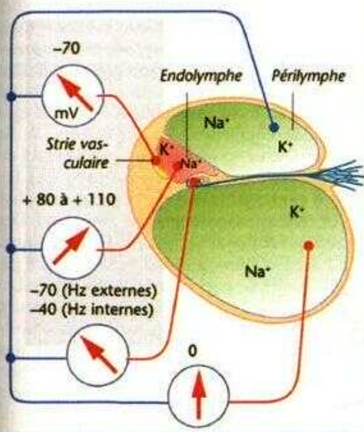
A. Information sur l'intensité du son sans le nerf auditif (fréquence acoustique du son inchangée)



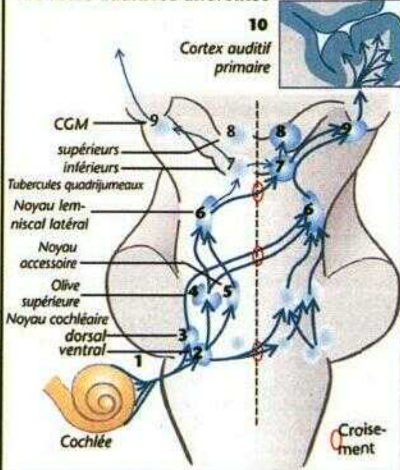
B. Audition spatiale : retard acoustique et différence de temps de latence



C. Potentiel endocochléaire et répartition des électrolytes dans le cochlée



D. Voies auditives afférentes



Voix et parole

La parole est en premier lieu un **moyen de communication** dont la performance est entièrement axée vers la capacité auditive de l'homme (p. 363 B). Elle repose sur le principe d'un instrument à vent et comprend un *conduit* (trachée, bronches, etc.) à travers lequel l'air s'écoule dans la *cavité* formée de la bouche et des fosses nasales en empruntant la/ente *limitée* par les cordes vocales qui peuvent être mises en vibration (A). Le grand éventail des variations oratoires s'explique par le fait que de nombreux muscles peuvent entrer en jeu et modifier considérablement à la fois la pression du courant d'air *(puissance sonore de la voix),* la tension des cordes vocales, l'ouverture et la forme de la glotte *(fréquence fondamentale de la voix)* de même que la dimension et la forme de la cavité *(timbre, formants).*

Les articulations et les muscles du **larynx** servent à mettre en position phonatoire les *cordes vocales* et la *glotte.* Lorsque les cordes vocales vibrent au passage de l'air, la glotte ne fait pas que s'ouvrir et se fermer alternativement; ses deux bords vibrent de façon ondulatoire dans le sens du courant d'air (B). Lors de fréquences basses voisines de 100 Hz, la glotte demeure fermée plus longtemps qu'elle ne reste ouverte (dans un rapport de 5/1). Lors de fréquences plus élevées (400 Hz), ce rapport chute à 1,4/1 ; dans le chant en voix de tête (C, couleur bleue) ou pendant le sifflement, la glotte demeure ouverte.

Les **signaux moteurs** proviennent du cortex sensorimoteur (p. 325 C et B, «langue, pharynx») et parviennent au noyau du N. vague. Le N. vague (X) assure donc l'innervation tant motrice que sensitive du larynx. L'innervation sensitive est nécessaire aux réflexes de protection *(toux!)* et à la production de la voix : les fibres sensitives de la muqueuse du larynx et les fibres sensorielles des fuseaux neuromusculaires (p. 316) renseignent en permanence les centres sur la position et le degré de tension des cordes vocales. Ces réflexes et surtout les rapports étroits des voix auditives avec les centres bulbaires et corticaux du langage sont les conditions indispensables au **réglage précis de la voix.**

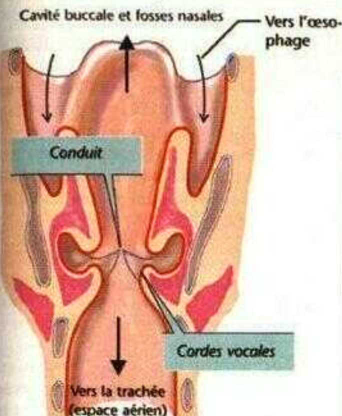
Les **voyelles** parlées se différencient entre elles, même si leurs *fréquences fondamentales* sont quasiment identiques (100-130 Hz; D), par l'adjonction de bandes de fréquences plus élevées propres à chacune d'elles (zones de résonance = **formants).** Ainsi, les *voyelles A, U et 1* (D) sont les extrêmes vocaliques articulatoires et acoustiques et les autres Y, 0, E et Œ en sont les stades intermédiaires (« *triangle vocalique »).* Les formants sont déterminés par la forme de la cavité oronasale (D). Pour les **consonnes,** on distingue selon le *lieu d'articulation* (dans la cavité) les *bilabiales* (lèvres, dents) P, B, M; les *labiodentales* (lèvre inférieure et incisives supérieures) p V; les *alvéodentales* (dents, alvéoles et partie antérieure de la langue) S, Z, L; les *postalvéolaires* (partie postérieure des alvéoles et partie inférieure de la langue) Z; les *palatales* (palais dur et dos de la langue) K, G, W et R. D'après le mode d'articulation, les *occlusives* P, B, T, D, K se différencient, d'une part des *constnctives médianes* soit *continues* F, V, S, Z, soit *à battements* R et d'autre part des *constnctives latérales* L.

Le registre de la voix humaine, formants compris, s'étend de 40 à plus de 2000 Hz. Les hautes fréquences constitutives des sifflantes (S, Z) sont rarement entendues dans les presbyacousies ou chez les patients atteints de pertes auditives de l'oreille interne et sont également très mal perçues lors des transmissions radiotéléphoniques. *Dans la conversation,* la **gamme de fréquences** (fréquence fondamentale, C) couvre environ un octave, 2 octaves environ pendant le *chant* (chez les chanteurs et les cantatrices elle peut atteindre plus de 3 octaves).

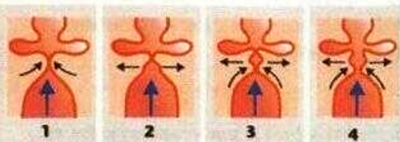
L'échelle musicale habituelle repose sur l'octave qui coirespond à un doublement de fréquence. Pour un accord musical équilibré, elle est divisée en 12 parties égales différenciées l'une de l'autre par un facteur 1,0595 ($\sqrt[12]{2}$)

Parole (v. aussi p. 336). Les composantes de la communication orale sont : a) la mise en œuvre de l'ouie (p. 368), b) la production centrale de la parole et c) la transmission de la parole au niveau moteur. La *compréhension de la parole* s'effectue dans la partie postérieure de l'aire corticale 22 (p. 311 D), localisée dans *Y aire de Wernicke.* Des désordres dans ce territoire se traduisent par une *aphasie sensorielle.* Le flux de langage de ces patients est fluide mais la compréhension des mots est fréquemment perturbée, ce qui montre qu'ils ne s'aperçoivent pas de leur déficit de compréhension. Les formes verbales ou les lectures compliquées ne sont également pas comprises. La *production de la parole* s'effectue au niveau des aires 44 et 45 du cortex qui constituent *l'aire de Broca* (p. 311 D). C'est le *centre primaire de la parole* localisé dans le cortex sensorimoteur (v. ci-dessus). Des déficiences au niveau de l'aire de Broca (et aussi par ex. dans le gyrus angulaire) se traduisent par une incapacité de parler *(aphasie motrice).* Les patients sont incapables de parler ou le font en style télégraphique. Dans une troisième forme de désordre, les troubles pour trouver les mots sont au premier plan *(aphasie amnésique).* Les perturbations de l'exécution motrice (voies corticobulbaires, cervelet) conduisent à des troubles de *Vélocution.*

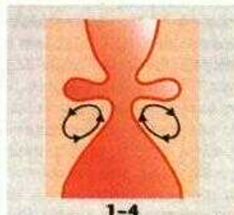
A. Larynx (en coupe)



B. Mouvements des cordes vocales

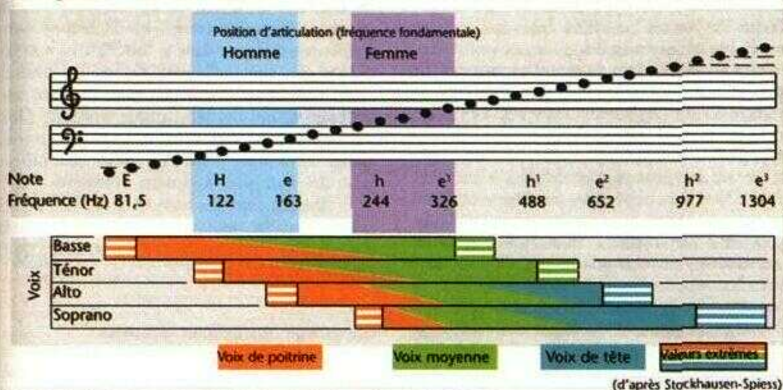


(d'après Smith)



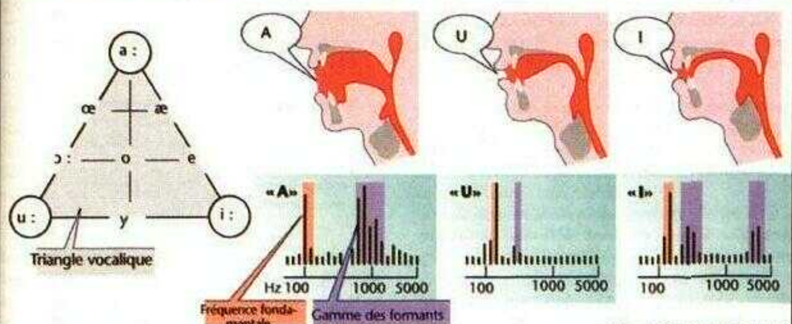
(d'après Paulsen)

C. Registre de la voix humaine



(d'après Stockhausen-Spiess)

D. Formation des voyelles : triangle vocalique, forme des cavités et gamme des formants



(d'après Grützner et Freystedt)

Unités et mesures en physiologie et en médecine

La physiologie est la science qui traite des phé nomènes vitaux et des fonctions de l'organisme Ceux-ci reposent notamment sur des lois phy· siques et chimiques et, par conséquent, leu: étude approfondie, leur analyse et leur modf d'action sont inséparables de la mesure de **gran deurs** physiques, chimiques et autres. Ainsi peut-on mesurer la pression sanguine ou la capa cité auditive, de même peut-on déterminer le pF du sang ou le débit cardiaque. En médecine comme en physiologie, un grand nombre d'uni' tés **de mesure** peuvent exprimer les même; grandeurs. C'est pourquoi les *unités SI (SI =* Système International d'unités) auxquelles nous donnons la préférence sont utilisées car elle; permettent d'éviter tout problème de calcul (Toutes les unités possibles mais qui sont ei dehors des unités évoquées ci-dessus sont visua lisées par un *.) Les facteurs permettant dt convertir les plus anciennes unités en unités di système SI sont également indiqués. Les gran deurs compliquées ou inhabituelles de la physio logie par ex. la tension pariétale, la complianci ou encore la résistance périphérique utilisée: dans ce livre sont expliquées car elles sont main tenant habituelles. Il existe toutefois quelque! exceptions particulières, importantes et asse; fréquentes en physiologie (et pas toujours cor rectes) comme les notions suivantes, à savoir 1; concentration, l'activité, l'osmolalité, la pressior osmotique, la pression oncotique et la valeur di pH ; la partie suivante de cet ouvrage leur es consacrée.

Les unités de base du système SI sont :

- pour la *longueur :* *m* (mètre)
- pour la *masse :* kg (kilogramme)
- pour le *temps :* *s* (seconde)
- pour la *quantité de matière :* mol (mole)
- pour l'*intensité du courant électrique :* A (ampère)
- pour la *température :* K (Kelvin)
- pour l'*intensité lumineuse :* cd (candela)

Ces unités de base sont indépendantes le; unes des autres et sont définies de façoi précise ; toutes les autres unités sont *dérivée, des unités de base* et sont données pour la plu part par des expressions algébriques utilisan des symboles mathématiques de multiplication et de divisions, par ex. :

- pour la superficie (longueur • longueur) : m • m = m^2
- pour la vitesse (longueur/temps) : m • s^{-1}

Lorsque la nouvelle unité obtenue est trop compliquée, on lui attribue un nouveau nom avec son propre symbole, par ex. pour la force • m • kg • s^{-2} = N (**Tab.** 1).

Multiples et sous-multiples des unités de mesure

Comme il est malaisé et peu clair d'écrire par ex. 10000 g ou 0,00001 g, on utilise, devant l'unité de mesure, des *préfixes* qui désignent les *multiples* et *sous-multipîes décimaux* (habituellement en 1000°); dans l'exemple ci-dessus, il faudrait dire ou écrire 10 kg ou 10 ug (microgramme). Les préfixes et leurs facteurs et symboles sont indiqués dans le **Tab.** 2. Ces préfixes sont placés, non seulement devant les unités de base mais aussi devant les unités qui en sont dérivées et qui ont leur propre symbole (Tab. 1). 10^3 Pascal est égal à 1 kPa. Pour certaines unités de mesure, d'autres préfixes sont utilisés pour des multiples décimaux plus petits (da, h. d, c ; **Tab.** 2). Pour les *mesures de temps*, on utilise toujours les multiples non décimaux usuels, c'est-à-dire la *seconde* (s), la *minute* (min), *l'heure* (h) et *le jour* (j).

Longueur, superficie, volume

L'unité SI de **longueur** est le *mètre* (m). Les autres unités de longueur encore utilisées sont :

1 angstrôm (À) = 10^{-10} m = 0,1 nm
1 micron *(y.)* = 10^{-6} m = 1 u.m
1 millimicron (mu,) = 10^{-9} m = 1 nm

Conversion des unités de longueur anglo-saxonnes :

1 inch = pouce = 0,0254 m = 25,4 mm
1 foot (pluriel : feet) = pied = 0,3048 m
1 yard =0,9144 m
1 mile = mille = 1609,344 m - 1,61 km
1 mile nautique = 1,853 km

L'unité SI de **superficie** dérivée du mètre est le *mètre carré* (m • m = m^2), celle de **volume** est le *mètre cube* (m • m • m = m^3). Les conversions

b. 1 Quelques exemples d'unités de base du SI, m, kg, s

C	coulomb	charge électrique	$s \cdot A$
F	farad	capacité électrique	$C \cdot V^{-1} = m^{-2} \cdot kg^{-1} \cdot s^4 \cdot A^2$
Hz	hertz	fréquence	s^{-1}
J	joule	travail, énergie, quantité de chaleur	$N \cdot m = m^2 \cdot kg \cdot s^{-2}$
lm	lumen	flux lumineux	$cd \cdot sr$
lx	lux	intensité lumineuse	$lm \cdot m^{-2} = cd \cdot sr \cdot m^{-2}$
N	newton	force	$m \cdot kg \cdot s^{-2}$
Pa	pascal	pression	$N \cdot m^{-2} = m^{-1} \cdot kg \cdot s^{-2}$
S	siemens	conductance électrique	$\Omega^{-1} = m^{-2} \cdot kg^{-1} \cdot s^3 \cdot A^2$
sr	stéradiant	angle spatial[1]	$1 (m^2 . m^{-2})$
T	tesla	flux d'induction magnétique	$Wb \cdot m^{-2} = kg \cdot s^{-2} \cdot A^{-1}$
V	volt	tension électrique	$W \cdot A^{-1} = m^2 \cdot kg \cdot s^{-3} \cdot A^{-1}$
W	watt	puissance électrique	$J \cdot s^{-1} = m^2 \cdot kg \cdot s^{-3}$
Wb	weber	flux magnétique	$V \cdot s = m^2 \cdot kg \cdot s^{-2} \cdot A^{-1}$
Ω	ohm	résistance électrique	$V \cdot A^{-1} = m^2 \cdot kg \cdot s^{-3} \cdot A^{-2}$

1. L'angle spatial d'un cône est défini comme le rapport entre la surface de section (S) d'une sphère (dont le centre est au sommet du cône) et le carré du rayon de la sphère (r^2). L'unité du système SI, le sr, correspond à l'angle spatial d'un cône pour lequel on a : r = l m et S = 1 m^2, ce qui signifie que 1 sr = 1 $m^2 \cdot m^{-2}$.

Tab. 2 Préfixe pour les multiples et sous-multiples des unités de mesure

Préfixe	Symbole	Facteur	Préfixe	Symbole	Facteur
déca-	da	10^1	déci-	d	10^{-1}
hecto-	h	10^2	centi-	c	10^{-2}
kilo-	k	10^3	milli-	m	10^{-3}
méga-	M	10^6	micro-	µ	10^{-6}
giga-	G	10^9	nano-	n	10^{-9}
téra-	T	10^{12}	piko	p	10^{-12}
péta-	P	10^{15}	femto-	f	10^{-15}
exa-	E	10^{18}	atto-	a	10^{-18}

des multiples et sous-multiples se font avec leur préfixes correspondants **(Tab.** 2) :

1 m = 10^3 mm mais
1 m^2 = 10^6 mm^2 et
1 m^3 = 10^9 mm^3.

Le *litre (l)* reste utilisé **surtout pour mesurer le** *volume* des liquides **et** des **gaz :**

1 l = 10^{-3} m^3 = 1 dm^3
1 ml = 10^{-6} m^3 = 1 cm^3
1 µl = 10^{-9} m^3 = 1 mm^3

Conversion des unités de volume anglo-saxonnes :

1 fluid ounce (américain) = 29,57 ml
1 *fluid* ounce (britannique) = 28,47 ml
1 gallon US = 3,785 l
1 gallon (impérial) britannique = 4,54 l

Vitesse, fréquence, accélération

La **vitesse** est la distance parcourue par unité de temps et s'exprime en $m \cdot s^{-1}$. Pour les vitesses

des liquides, on parie de vitesse **linéaire** mais aussi de « **vitesse volumique** » ou de débit. On entend par là un *flux volumique par unité de temps* en $1 \cdot s^{-1}$ ou en $m^3 \cdot s^{-1}$.

On entend par fréquence le *nombre de fois* où un événement quelconque (battement du pouls, mouvement respiratoire, etc.) se produit par unité de temps; elle s'exprime en s^{-1} ou en **hertz** (Hz). On utilise également la mur' comme unité de fréquence ce qui donne :

min-i = 1/60 Hz - 0,0167 Hz.

On entend par accélération la *variation* de vitesse par unité de temps ; l'unité est le $m \cdot s^{-1} \cdot s^{-1} = m \cdot s^{-2}$. Une indication d'accélération précédée du signe négatif est une *décélération.* Par ex., la rapidité avec laquelle une voiture peut accélérer ou freiner est exprimée dans les deux cas en $m \cdot s^{-2}$.

Force, pression

La **force** est le produit de la masse par l'accélération (cas particulier : « **poids = force pondérale»** = produit de la masse par l'accélération de la pesanteur). L'unité de masse étant le kilogramme (kg) et celle d'accélération le $m \cdot s^{-2}$ (v. ci-dessus), on a comme unité de force : $m \cdot kg \cdot s^{-2}$ = N *(newton).*

Les unités de force les plus souvent utilisées sont converties ainsi :

1 dyne = 10^{-5} newton = 10 uN;
1 gramme force = 9,8 • 10^{-3} N = 9,8 mN.

La **pression** est la *force par unité de surface.* Cela donne : unité de pression : $N \cdot m^{-2}$ = Pa *(Pascal).*

Les autres unités de pression (le mmHg* est utilisé pour les pressions des liquides corporels) peuvent être converties en Pa, unité du système ' SI:

1 mmH_2O - 9,8 Pa
1 cmH_2O ~ 98 Pa
mmHg*= 133,3 Pa= 0,1333 kPa
Torr= 133,3 Pa= 0,1333 kPa
atmosphère technique (at) - 98,067 kPa
atmosphère physique (atm) — 101,324 kPa
dyn · cm^{-2} = 0,1 Pa
bar = 100 kPa

Travail, énergie, quantité **de** chaleur

Le **travail** est le *produit de la force par* **le** *déplacement.* D'où l'unité de *travail* : N • m = J *(joule).* **L'énergie** et la **quantité de chaleur** s'expriment en J. De même le produit *pression* • *volume* [$(N \cdot m^{-2}) \cdot m^3$] correspond aussi à un travail et s'exprime en J.

Les autres unités de travail, de quantité de chaleur et d'énergie sont converties dans l'unité J du système SI :

1 erg = 10^{-7} **J = 0,1 µJ**
1 cal-4,185 J
1 kcal-41851= 4,185 U
1 W s = U
1 kWh = 3,6 · **10^6 J = 3,6 MJ**

La **puissance** est le *travail par unité de temps.* D'où l'unité de puissance : $J \cdot s^{-1}$ = W *(watt). Le flux thermique* s'exprime également en watt. Les autres unités de puissance et de flux thermique sont converties dans l'unité W du système SI :

1 erg · s^{-1} **=** 10^{-7} W= 0,1 uW
1 cal • h-'= 1,163 • 10^{-3} **W = 1,163 mW**
1 PS = 735,5 W = 0,7355 kW

Masse, quantité de matière, concentration

La **masse** a pour unité de base le *kilogramme* (kg) ; désormais, toute quantité précédée du préfixe «kilo» doit être exceptionnellement utilisée comme unité de base (au lieu de Mg on utilise comme unité la *tonne*, t).* Une masse est généralement définie par la mesure de son *«poids»* (v. ci-dessus) soumis à la force de gravité terrestre, les balances étant toutefois étalonnées en unité de masse (g, kg).

La masse d'une molécule ou d'un atome **(poids moléculaire** ou **atomique)** est souvent exprimée en *Dalton* (Da, ce n'est pas une unité du SI), où un Dalton est l'équivalent de 1/12 de la masse d'un atome ^{12}C = 1 kg/nombre de Loschmidt = 1 kg/(6,022 • 10^{23}) :

1 Da = 1,66- 10-"kg
1000 Da = 1 kDa

La **masse moléculaire relative M** (anciennement «poids moléculaire») correspond au *rapport* entre la masse moléculaire en question et 1/12 de la masse d'un atome de ^{12}C. Cette grandeur relative est sans dimension.

Conversion des unités de masse anglo-saxonnes :

1 ounce (américain) = 31,1 g
1 ounce (britannique) = 28,35 g
1 pound (américain) = 372,3 g
1 pound (britannique) = 453,6 g

La **quantité de matière** exprimée en mole (symbole : *mol)* est une grandeur apparentée

à la masse. Une mole de substance correspond ni plus ni moins à la quantité de particule (atomes, molécule, ions) contenue dans le noyau d'un atome de ^{12}C, qui correspond à 6,022 • 10^{23} (nombre d'Avogadro). Ainsi, pour la **conversion de la quantité de matière en masse** : une mole correspond à la quantité de matière (en g) qui indique le poids molaire, ionique ou atomique relatif de cette substance, par ex. la masse atomique, moléculaire ou ionique est de 1/12 plus élevée que celle de l'atome ^{12}C.

Exemple :

- poids molaire de H,0 : 18
  -> 1 mole de H_2O = 18 g H_2O
- poids atomique de Na : 23
  -» 1 mole d'ions Na* = 23 g **d'ions** Na*
- poids molaire de Cad :
  (40 + 2 • 35,5) = 111
  -> 1 mole de $CaCl_2$ = 111 g de $CaCl_2$
  (Une mole de Cad, contient 2 moles **d'ions** Cl-et 1 mole d'ions Ca^{2+}.)

Si l'on divise la mole par la *valence* de l'ion concerné, on obtient le *poids équivalent* avec comme unité de mesure la *val* (ang. eq : les deux grandeurs ne sont pas des unités du SI). Pour les ions monovalents, mol et eq sont identiques :

1 eq Na^+ = 1/1 mole Na^+

Pour les substances bivalentes, (par ex. $Ça^2$*, voir ci-dessus) on a :

1 eq Ca^{2+} = 1/2 mole $Ça^2$* **ou**
1 mole de $Ça^2$* = 2 eq $Ça^2$*.

L'osmole *(osm)* est une autre grandeur dérivée de la mole (mol) (v. ci-dessous).

Grandeurs électriques

La migration de particules chargées électriquement, comme par ex. la migration des électrons chargés négativement à travers un fil métallique, est appelée courant électrique. Le nombre de particules/unité de temps qui circule est exprimé en **intensité de courant.** L'unité de l'intensité de courant est *l'ampère (A).* Une migration d'ions (Na*, K*), par ex. à travers une membrane cellulaire, donc un *courant ionique*, peut aussi être exprimée en A. Un courant électrique ne peut passer que s'il existe, entre deux points, une **différence de potentiel** ou tout simplement une **tension** ou même un **potentiel.** Cette tension peut être induite par une batterie ou un générateur. Dans l'organisme, des tensions électriques apparaissent en général lors du transport d'ions (p. 32). L'unité de tension électrique est le *volt (V;* **Tab.** 1).

L'intensité du courant pour une tension donnée dépend de la **résistance électrique** *(loi d'Ohm :* tension = intensité • résistance). L'unité de résistance électrique est *l'Ohm (Q;* Tab. 1), sa valeur inverse (1/résistance) la **conductance** électrique s'exprime en *Siemens* (S = Ω^{-1}). *En* physiologie membranaire, on rapporte la résistance à la surface membranaire (£3 • m^{-2}). L'inverse est la **conductance ionique** (Ω^{-1} • m^2 = S • m^2) (p. 32).

Le travail électrique ou énergie est exprimé, comme tout travail, *en joule* (J) ou en *watt-seconde* (Ws), et la **puissance électrique** en *watt* (W) comme toute puissance.

La **capacité** électrique d'un condensateur ou, en physiologie, d'une membrane cellulaire est le rapport entre la charge (C) et la tension (V). L'unité est *le farad* (F; **Tab.** 1).

Alors que le **courant continu** circule toujours dans le même sens, le **courant alternatif** change constamment de sens. La *fréquence* (Hz) exprime le nombre de fois où cette alternance se produit par unité de temps. Par ex. le courant domestique a une fréquence de 50 Hz.

Température

L'unité SI de **température** est le *Kelvin* (K), le 0 K (*zéro absolu)* étant la plus basse température possible. L'échelle Celcius dont l'unité est le *degré Celcius* (°C) dérive de l'échelle en Kelvin selon la formule :

température en °C = température en K - 273,15

Les Américains indiquent généralement la température en *°Fahrenheit (°F).* La conversion en *°C* donne :

température en °F = (9/5 • température en °C) + 32,
et inversement :

température en °C = 5/9 • (température en °F - 32).

Conversion de quelques températures usu-

	K	°C	°F
Point de congélation de H_2O	273	0	+32
Température ambiante	293 à 298	+20 à +25	+68 à +77
Température corporelle	310	+37	+98,6
Fièvre	331 à 315	+38 à +42	+100 à 108
Point d'ébullition de l'eau (au niveau de la mer)	373	+100	+212

Concentration, fraction et activité

En physiologie comme en médecine, le terme **concentration** peut avoir plusieurs significations, à savoir :

- une *concentration massique,* c'est-à-dire la masse d'une substance par unité de volume (par ex. g/1 = kg/m^3),
- une *concentration de quantité de matière* ou concentration molaire, c'est-à-dire la quantité de matière par unité de volume de la *solution* (par ex. mol/1),
- une *concentration molale,* c'est-à-dire **la** quantité de matière par masse de solution **(par** ex. mol/kg H_2O).

On entend par **concentrations fractionnaires :**

- un *rapport massique,* c'est-à-dire le rapport d'une partie de la masse à la masse totale (par ex. g/g)
- un *rapport molaire* (par ex. mol/mol) ou
- un *rapport volumique,* c'est-à-dire le rapport d'une partie du volume sur le volume total (par ex. 1/1).

Les trois dernières grandeurs sont des valeurs relatives, c'est-à-dire des **fractions** (le terme de concentrations fractionnelles ne doit plus être utilisé). Le rapport de volumes (fraction, F) est encore toutefois utilisé en physiologie respiratoire.

L'unité SI de **concentration massique** est le g/1 (kg/m^3, mg/1, etc.). La conversion de quelques grandeurs utilisées habituellement est la suivante :

g/100 ml = 10 g/1
g% = 10 g/1
%(w/v) = 10 g/1
g%» = 1 g/1
mg% = 10 mg/1
mg/100 ml = 10 mg/1
ng% = 10 μg/l
Y% = 10 μg/l

L'unité SI de **concentration de quantité de matière** est la mol/1 (ou mol/m^3, mmol/1, etc.). Les conversions sont :

1 M (molaire) = 1 mol/1
1 N (normal) = (1/valence) • mol/1
1 mM (mmolaire) = 1 mmol/1
1 val /l (eq/1) = (1/valence) • mol/1 :

Dans des solutions très diluées, on distingue les concentrations molaires des concentrations molales car c'est seulement à une température donnée (4 °C) que 1 1 d'eau = 1 kg d'eau. Mais les liquides physiologiques ne sont jamais des solutions très diluées. Dans celles-ci, le volume des solutés représente fréquemment une fraction significative du volume total. Ainsi, 1 1 de plasma par ex. contient 70 ml de soluté, principalement des protéines et des sels, pour 0,93 1 d'eau. La différence entre molarité et molalité est donc de 7%. Dans les liquides intracellulaires cette différence peut même atteindre 30%. Alors que le terme de molarité est souvent utilisé pour exprimer la concentration rapportée aux volumes, on a décidé d'utiliser celui de molalité pour les réactions chimiques comme pour les processus biophysiques et biologiques.

Les **fractions** *(rapport massique, rapport de quantité de matière* et *rapport volumique)* ont comme unité le g/g, la mol/mol ou le 1/1, c'est-à-dire 1 comme «unité» (ou encore 10^{-3}, 10^{-6}). C'est pourquoi on utilise l'unité complète (g/g, etc.), car elle indique de quelle fraction il s'agit. Les fractions %, %c, ppm (parts par million) et ppb (parts par billion ; en anglais : 1 billion = 10^9) sont de toutes manières utilisées.

Conversions :
1% = 0,01
l%c = $1 \cdot 10^{-3}$
1 vol% = 0,011/1
1 ppm = $1 \cdot 10^{-6}$
1 ppb = $1 \cdot 10^{-9}$

L'activité (a) est une mesure thermodynamique de la concentration physicochimique *efficace.* En physiologie on l'utilise souvent pour désigner la concentration ionique ; l'activité ionique et non la molalité est mesurée par des électrodes sensibles aux ions (électrodes à H^+, Na^+, K*, Cl^-, Ça^2*). L'activité et la molalité sont équivalentes tant que les forces **ioniques totales** (μ) sont très faibles, c'est-à-dire pour des solutions idéales ; **μ** dépend alors de la charge et de la concentration ionique totale de la solution :

$$\mu \cdot 0,5\,(z_1^2 \cdot c_1 + T.\} \cdot c_2 + ... + z_i^2 \cdot c) \qquad [13.1]$$

où z_i est la charge des ions i, c_i leur concentration molale et 1, 2,.. .,i les types d'ions présents dans la solution. Pour les liquides biologiques de forces ioniques élevées, les particules en solution s'influencent réciproquement, si bien que l'activité a est toujours significativement plus faible que la concentration molale c. L'activité peut être calculée à partir de la relation : a = f • c, où f = **coefficient d'activité.** Pour une force ionique de 0,1 par ex., ce qui est le cas d'une solution contenant 100 mmol NaCl/kg H,0, fest de 0,76 pour le Na; l'activité finale pour les processus précédents est inférieure d'un quart par rapport à la molalité.

Pour des électrolytes faibles, non totalement dissociés, la molalité et l'activité dépendent des **ions** libres présents naturellement dans le milieu

t non du **degré de dissociation** de la solution D question.

îsmolalité, **pression osmotique et** oncotique

L'osmolarité (osm/1) est une notion qui découle de la molarité (v. ci-dessus). L'osmolarité est la | *concentration de toutes les particules osmoti-, quement actives* dans une solution, quelles que f soient les substances ou mélanges de substances ûu'elle contient. Comme l'osmolarité dépend du olume de la solution, sa mesure par un osmojètre de même que son emploi en biophysique fcnt compte de la concentration du *solvant.* Pour ette raison (et parce que les volumes dépendent de la température), le terme **d'osmolalité** |(osm/kg HO) est plus judicieux.

' **L'osmolalité idéale** dérive de la molalité de | la substance pure en question. Si l'on dissout F par ex. 1 mmol (= 180 mg) de glucose dans ! un kg d'eau (= 1 1 à 4 °C), la molalité est de 1 mmol/kg H_2O et donc l'osmolalité idéale est aussi de 1 mosm/kg HO. Cependant, il en va autrement des électrolytes comme par ex. le NaCl, car ceux-ci se dissocient en ions (NaCl ⇄ Na^+ + Cl-). Chacun de ces ions étant osmotiquement actif, cela signifie que si 1 mmol de NaCl est dissoute dans 1 kg HO, l'osmolalité idéale = molalité • nombre de particules dissociées ; 1 mmolNa^+/kg H_2O renferme donc 2 mosm/kg HO. Contrairement au NaCl, les électrolytes faibles ne sont que partiellement dissociés, si bien que le *degré de dissociation* doit également être pris en compte.

Le calcul ci-dessus s'applique seulement aux solutions *idéales*, c'est-à-dire aux solutions très diluées. Comme pour la notion d'activité déjà évoquée ci-dessus, les liquides de l'organisme sont des **solutions non idéales** (effectives) dans lesquelles l'osmolalité effective est plus faible que l'osmolalité idéale. Cette dernière doit être multipliée par un *coefficient osmotique* g (il n'est pas identique au coefficient d'activité) pour obtenir l'osmolalité effective, g dépend de la concentration ; pour le NaCl il est de 0,926 pour une osmolalité (idéale) de 300 mosm/kg H_2O. L'osmolalité effective de cette solution de NaCl est donc de 0,926 • 300 = 278 mosm/kg H_2O.

Les solutions ayant une osmolalité égale à celle du plasma (env. 290 mosm/kg *Hfl)*, sont dites *isoosmotiques*, celles ayant une osmolalité plus élevée ou plus faible sont respectivement dites *hyper-* ou *hypo-osmotiques.*

Osmolalité et tonicité

Les particules osmotiquement actives (osmolalité effective, v. ci-dessus) d'une solution développent une **pression osmotique** π qui peut être calculée à partir de **l'équation de van't Hoff :**

$$\pi = R \cdot T \cdot c_{osm} \qquad [13.2]$$

où R est la constante des gaz (8,314 J • K^{-1} • osm^{-1}), T la température absolue (en K), **et** c_{osm} l'osmolalité effective en osm • (m^3 H O)$^{-1}$ = mosm • (I H_2O)$^{-1}$. Si deux solutions d'osmolalité différentes (Δc_{osm}) sont séparées par une **membrane sélective** perméable à l'eau, cette Δc_{osm} crée à travers la membrane, à l'état de repos (équilibre de flux), une **différence de pression osmotique** An;. La sélectivité ou encore la relative imperméabilité de la membrane pour chaque substance dissoute est définie par son **coefficient de réflexion** o. La valeur de o peut se situer entre 1 (imperméable) et 0 (aussi perméable que l'eau). (Lorsque o = 1, on parle aussi de *membrane hémiperméable.)* Si l'on utilise l'équation 13.2, la différence de pression osmotique $\Delta\pi$ peut être calculée ainsi d'après **van't Hoff** et **Staverman :**

$$An = o \cdot R \cdot T \cdot Ac \qquad [13.3]$$

L'équation 13.3 montre, par ex. qu'une solution ayant la même osmolalité que le plasma, ne développera pas au repos, à travers une membrane, la même pression osmotique que le plasma (même si elle est isotonique par rapport à celui-ci), quand o = 1, et quand la membrane est hémiperméable.

À l'état de repos, il existe, entre le plasma sanguin et le cytosol des érythrocytes (et de toutes les autres cellules de l'organisme) une isotonie. Si des érythrocytes sont transférés dans une solution d'urée à 290 mosm/kg H_2O, il ne peut, en dehors des premiers instants, se développer d'isotonie, et ce malgré l'isoosmolalité, car l'urée (o < 1) va diffuser dans les érythrocytes. L'intérieur des érythrocytes va donc devenir hypertonique et l'eau va y pénétrer (osmose; p. 24) si bien que les érythrocytes vont tout d'abord gonfler puis éclater.

Dans tous les endroits du corps où des substances dégradées peuvent être transférées à travers des membranes ou des groupes cellulaires

perméables à l'eau, par ex. le NaCl au niveau de l'épithélium intestinal ou du tubule proximal du rein, il existe un **gradient osmotique** entraînant avec lui un mouvement d'eau. L'importance d'un tel *flux h\tlnque* ou *volumique* Jv ($m^1 \cdot s^{-1}$) est dépendant de la perméabilité à l'eau, c'est-à-dire de la *condui ttbilité hydraulique* k ($m \cdot s^{-1} \cdot Pa^{-1}$), *de* la surface d'échange S (m^2) et de la différence de pression, ici, de la différence de pression osmotique $\Delta\pi$ (Pa) :

$$Jv = k \cdot S \cdot \Delta\pi \ (m^1 \cdot s^{-1}). \quad [13.4]$$

Au niveau des membranes biologiques ou des groupes cellulaires, k et S ne peuvent ni l'un **ni** l'autre être nettement définis, si bien que le produit k • S est intégré et porte le nom de *coefficient d'ultrafiltration* k_f ($m^3 \cdot s^{-1} \cdot Pa^{-1}$) (v. aussi p.152).

Comme pour le transport de particules osmotiquement actives, cela déclenche un mouvement d'eau, inversement ce courant d'eau entraîne avec lui les particules : c'est le *transport convectif* (entraînement du soluté par le solvant, en anglais : *suivent drag ;* p. 24).

Si par contre la paroi cellulaire est imperméable à une substance donnée (o = 1), il n'existe aucun solvent drag mais l'eau reste du même côté que cette substance et la retient. Appliqué aux épithéliums évoqués ci-dessus, cela signifie que ces substances ne pourront être réabsorbées hors des tubules ou de la lumière intestinale par diurèse osmotique (p. 172), conduisant ainsi à une augmentation de la teneur en eau des selles. Les laxatifs salins par ex. agissent ainsi (p. 262).

Pression oncotique (liée aux protéines)

Les macromolécules protéiques, comme toutes les autres particules plasmatiques, produisent aussi une pression osmotique. On l'appelle *pression oncotique* ou *pression colloïde osmotique.* Au niveau d'une membrane hémiperméable stricte (v. ci-dessus) elle est d'env. 3,5 kPa (25 mmHg) et joue un rôle négligeable dans le passage des petites molécules plasmatiques, comparée à la pression osmotique. La pression oncotique a un rôle très important dans l'organisme, or **l'endothélium,** qui tapisse les vaisseaux sanguins, est bien perméable aux petites molécules plasmatiques (o ~ 0), si bien que d'après l'équation 13.3 la pression osmotique au niveau endothélial est pratiquement nulle. C'est à ce niveau que **la** pression oncotique des protéines **joue un rôle** essentiel car l'endothélium du lit capillaire n'offre qu'un passage restreint ou est pratiquement imperméable aux protéines. Cette propriété (o ≫ 0) jointe au fait que la concentration des protéines plasmatiques est élevée (75 g/1) par rapport à celle de l'interstitium font que la pression sanguine entraîne un passage d'eau vers l'interstitium, c'est-à-dire une **filtration.** L'endothélium joue donc le rôle de limitateur de volume entre l'espace plasmatique et l'interstitium.

Si, du fait de la pression sanguine, de l'eau s'échappe (par filtration) du sang vers l'interstitium, la concentration plasmatique des protéines plasmatiques augmente et la pression oncotique π augmente aussi (p. 152 et 208). Cette augmentation est beaucoup plus importante que ne le laisserait prévoir l'équation 13.3 (A). Cette déviation est due à certaines propriétés biophysiques des protéines plasmatiques. Si un passage d'eau s'effectue hors ou vers la voie sanguine, cette modification relativement importante de la pression oncotique va s'opposer de plus en plus au flux hydrique.

Valeur du pH, valeur du pK, tampon

La *concentration des ionf H** [H^+] s'exprime par une unité spécifique, le **pH.** Selon *Sorensen,* le pH est *Y exposant négatif* (= *logarithme décimal négatif)* de la concentration *molaire* en ions H* exprimée en mol/kg *d'tïfl.* Cela signifie :

1 mol/kg d'H,0	= 10^0 mol/kg d'H_2O : pH 0
0,1 mol/kg d'H-0	= 10^{-1} mol/kg d'H_2O : pH 1
et ainsi de suite jusqu'à	= 10^{-14} mol/kg d'H_2O : pH 14

Le pH est normalement déterminé à l'aide d'électrodes de verre qui mesurent **l'activité des ions H*** (v. ci-dessus), ce qui s'exprime sous la forme :

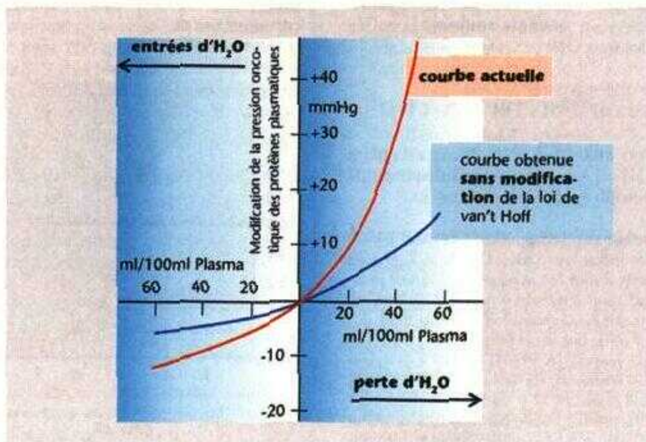
$pH = -\log (f_H \cdot [H^+])$,

où f_H est le coefficient d'activité pour H^+. Pour le plasma, la valeur de f_H - 0,8.

Si l'on considère les variations de pH, on doit garder présent à l'esprit la nature logarithmique du pH. Si par ex. le pH augmente de 7,4 (40 nmol H^+/kg H_2O) à 7,7, l'activité H^+ décroît de 20 nmol/kg H_2O. Si le pH de départ varie en sens inverse (par ex. de 7,4 à 7,1), c'est que l'activité H^+ a augmenté de 40 nmol/kg H_2O !

Dans sa forme, le **pK** est semblable au pH. Il représente le *logarithme décimal négatif de la*

13 Appendice



À. Signification physiologique de la déviation de la pression oncotique du plasma vis-à-vis de ta loi de van't Hoff. Une perte d'eau au niveau du plasma provoque une augmentation disproportionnée de la pression oncotique qui, en contre partie, diminue la perte hydrique. De même, lors d'une entrée d'eau, la dilution piasmatique s'accompagne d'une diminution disproportionnée de la pression oncotique, qui est toutefois moins prononcée. L'ensemble a pour but de maintenir constant le volume sanguin et simultanément d'éviter les œdèmes (Tiré de Landis EM et Pappenheimer JR, Handbook of Physiology. Section 2 : Circulation, Vol II. American Physiological Society : Washington **D.C.** 1963, **p.** 975.)

constante de dissociation $\mathbf{K_a}$ d'un acide ou $\mathbf{K_b}$ d'une base :

$pK_a = -\log K_a$

$pK_b = -\log K_b$

(Pour un acide et sa base correspondante, $pK_a + pK_b = 14$, si bien que $\mathbf{pK_a}$ peut toujours être calculé à partir de $\mathbf{pK_b}$ et inversement.)

Si l'on dissocie par ex. un acide faible (AH) :



$$AH \rightleftarrows A^- + H^+ \quad [13.5]$$

il en résulte, d'après la loi d'action de masse que le produit des concentrations molaires (crochets = concentrations) des corps participants à la reaction, divisé par la concentration de la substance non dissociée, est constant :

$$K = \frac{[A^-] \cdot [H^+] \cdot f_H}{[AH]} \quad [13.6]$$

Si l'on prend le logarithme de cette équation, on obtient :

$$\log K_a = \log \frac{[A^-]}{[AH]} + \log ([H^+] \cdot f_H) \quad [13.7]$$

ou

$$-\log ([H^+] \cdot f_H) = -\log K_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]} \quad [13.8]$$

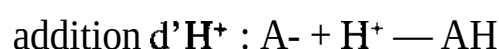
ou (selon les définitions du pH et du $\mathbf{pK_a}$ ci-dessus) :

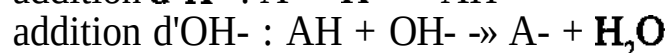
$$\mathbf{pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]}} \quad [13.9]$$

(Comme on utilise ici la concentration et non l'activité de [A-] et [AH], le pK_a est concentration-dépendant dans les solutions non idéales.)

L'équation 13.9, appelée **équation d'Henderson-Hasselbach** (v. aussi p. 138 et ss.) montre la relation qui existe entre le pH d'une solution et le rapport de concentration correspondant entre la forme dissociée et la forme non dissociée d'une substance. Si $[A^-] = [AH]$, le rapport est de 1/1 = 1, ce qui donne pH = pK , car log 1=0.

Un acide faible (AH) constitue avec sa forme dissociée (A^-) un système **tampon** pour les ions H^+ et les **ions OH- :**


addition d'H^+ : $A^- + H^+ \rightarrow AH$


addition d'OH- : $AH + OH^- \rightarrow A^- + H_2O$

Le *système tampon le plus efficace* est **atteint** lorsque [AH] = $[A^-]$, c'est-à-dire lorsque **le pH** de la solution est égal au pK du tampon.

On peut illustrer ceci par un **exemple** : soit [A-] = 10 mmol/1 de même que [AH]. Le pK = 7. Si l'on ajoute 2 mmol/1 d'ions H^+, le rapport $[A^-]/[AH]$ passe de 10/10 à 8/12, car 2 mmol/1 d'A^- ont réagi avec les ions H^+ pour donner 2 mmol/1 d'AH; log 8/12 = -0,18, ce qui signifie que le pH est passé de 7 à 6.82. Si par contre, le rapport $[A^-]/[AH]$ passait à la valeur 3/17, le pH s'écarterait, du fait de l'addition de la même quantité d'ions H^+ (7 + log 3/17), de 6,25 à 5,7 (7 + log 1/19), soit 0,55 unité par rapport à sa valeur initiale.

Représenté sous forme de graphique, le titrage d'une solution tampon avec des ions H^+ (ou OH-) donne ce qu'on appelle une *courbe tampon* (B). La pente de cette courbe correspond à la zone d'efficacité maximale du pouvoir tampon, au milieu de laquelle (au *point d'inflexion* de la courbe) se situe le pK. Les molécules qui peuvent capter (ou céder) plusieurs ions *W* ont plusieurs pK_a et donc aussi plusieurs zones de pouvoir tampon optimal. L'acide phosphorique (H_3PO_4) peut céder 3 ions H^+, donnant ainsi naissance successivement à $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-}, et PO_4^{3-}. Le système tampon $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ avec un pK_a de 6,8 (p. 174 et s.) est important pour l'organisme.

La pente absolue, d[A-]/d(pH), d'une courbe tampon (application du pH vis-à-vis de [A-]) permet de mesurer l'activité **tampon** (mol • l^{-1} • $[\Delta pH]^{-1}$; p. 138).

Puissances et logarithmes

Les nombres très supérieurs ou très inférieurs à 1 étant peu commodes à écrire, on les exprime en utilisant les **puissances de** dix. Celles-ci sont utilisées de la manière suivante :

100=10-10 = 10^2
1000= 10-10-10 = 10^3
10000= 10-10-10-10 = *Wetc.*

Le *nombre de fois où* le 10 apparaît lors de cette multiplication est donc simplifié et exprimé en **exposant.** Lorsque le nombre n'est pas exactement une puissance de dix (par ex. 34500), on divise par la puissance de dix immédiatement inférieure (10000) et on écrit le résultat (3,45) comme facteur multiplicateur devant cette puissance de dix : 3,45 • 10^4.

En accord avec ce qui précède, 10 peut aussi s'écrire 10'. Les nombres inférieurs sont formés **de** la même façon :

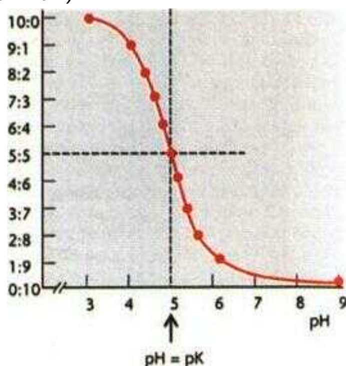
1 = 10 : 10 = 10°
0,1=10:10:10 =10-'
0,01=10:10:10:10 = 10^{-2} etc.

En tenant compte de ce qui précède, 0,04 par **ex.** peut s'écrire 4 • 0,001 ou 4 • 10^{-2}.

Remarque : pour les nombres inférieurs à 1, **la** puissance (négative) est le nombre de *rangs à droite de la virgule* ou se trouve le chiffre 1 ; par **ex.** dans 0,001, le chiffre 1 est au 3e rang : 0,001 = 10^{-3}.

Pour les nombres supérieurs à 10, on élimine un chiffre du nombre de chiffres se trouvant *avant la virgule et* le reste correspond alors à l'exposant (positif). C'est pourquoi 1124,5 = 1,1245 • 10^3.

Rapport des concentrations du système tampon [AH]:[A-]



B. Courbe tampon. Variation du pH d'une solution tamponnée en fonction du rapport des concentrations de l'acide tampon [AH]/base tampon [A]. Les chiffres correspondent approximativement à ceux du système tampon acide acétique/acétate (pKa = 4,7). Le pouvoir tampon est optimal lorsque le pH de la solution est égal au pK du tampon, autrement dit lorsque [AH] = $[A^-]$ (lignes en pointillés).

Les unités de mesure peuvent ausi s'écrire **ivec** des exposants, par exemple m^3. Cela signi**le** comme pour 10^3, que l'unité de base, le m, fit multipliée 3 fois par elle-même (m • m • m ; *1*.372). De même on utilise des exposants néga-Fîifs pour les unités : comme 1/10 = 10-', on peut écrire s-' à la place de 1/s **ou** mol • 1-' à la place de mol/1.

Le calcul à l'aide de puissances a ses propres règles.

Totaliser (addition) et retrancher (soustraction) ne sont des opérations possibles que si *l'exposant est identique,* par ex.

$$(2{,}5 \cdot 10^2) + (1{,}5 \cdot 10^2) = 4 \cdot 10^2, \text{ mais}$$
$$(2 \cdot 10^3) + (3 \cdot 10^2) \text{ doit être transformé en}$$
$$(2 \cdot 10^3) + (0{,}3 \cdot 10^3) = 2{,}3 \cdot 10^3$$

Multiplier les puissances revient à additionner les exposants et diviser les puissances à soustraire les exposants, **par ex. :**

$$10^2 \cdot 10^3 = 10^{2+3} = 10^5$$
$$10^4 : IV = 10^{4-2} = 10^2$$
$$10^2 : 10^4 = 10^{2-4} = 10^{-2}$$

Les nombres *devant* les puissances de dix sont traités normalement :

$$(3 \cdot 10^2) \cdot (2 \cdot 10^3) = 2 \cdot 3 \cdot 10^{2+3} = 6 \cdot 10^5.$$

On peut aussi faire des calculs avec les *exposants* seuls, on parle alors de **calcul logarithmique** : si un nombre quelconque (par ex. 100) est écrit sous forme de puissance de base 10 (ici 10^2), l'exposant (2 dans cet ex.) est alors appelé **logarithme (décimal)** de 100 (en abrégé **log** 100 ou Ig 100). Ces logarithmes sont utilisés en physiologie, par ex. pour définir le pH (v. ci-dessus) ou pour tracer la courbe audiométrique en utilisant les unités de décibels (p. 316).

Pour les **logarithmes naturels (In) on** utilise l'exposant de base *e* où

(•=2,71828...

Comme log x = In x/ln 10 et que In 10 = 2,302585..., la *conversion de In en log* et vice versa s'effectue de la manière suivante :

$$\log x = \text{In } x/2{,}3$$
$$\text{In } x = 2{,}3 \cdot \log x$$

Dans les **calculs avec logarithmes,** le mode de calcul est diminué d'un pas, ce qui signifie qu'une multiplication devient une addition, une puissance devient une multiplication et ainsi de suite, ainsi :

$$\log a \cdot b = \log a + \log b$$
$$\log (a/b) = \log a - \log b$$
$$\log a'' = n \cdot \log a$$
$$\log \sqrt[n]{a} = (\log a)/n$$

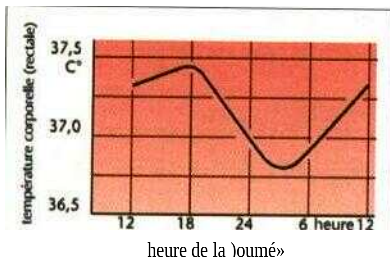
II existe des cas particuliers :

$$\log 10 = \text{In } e = 1$$
$$\log 1 = \text{In } 1 = 0$$
$$\log 0 = \text{In } 0 = \pm 00$$

Représentation graphique des mesures

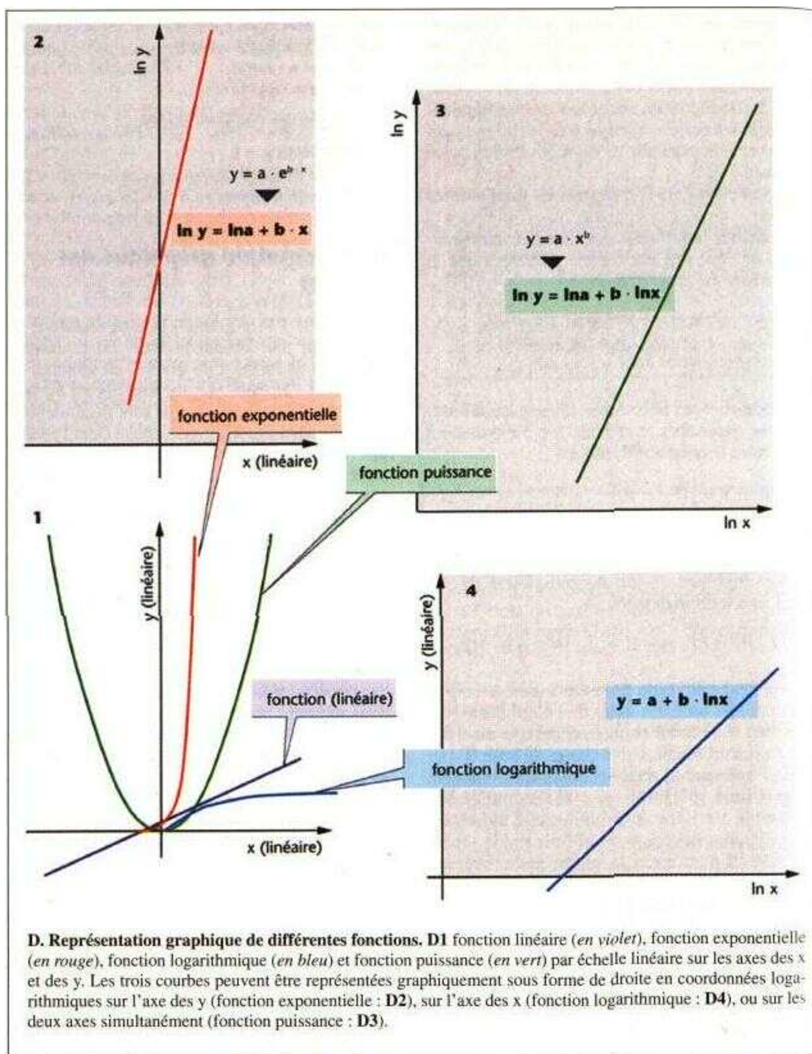
Pour suivre l'évolution de la température d'un patient sur une longue période, on représente celle-ci sous forme d'un graphe, en fonction du temps (C). Les deux axes sur lesquels ont été portés la température et le temps sont généralement appelés **coordonnées,** l'axe vertical étant l'*ordonnée* (ici la température) et l'axe horizontal *l'abscisse* (ici le temps). Le plus souvent on porte en abscisse la variable x (ici le temps) et en ordonnée la variable y qui en dépend (ici la température). D'où la désignation axe x pour l'abscisse et axe y pour l'ordonnée. Cette méthode graphique permet de représenter la relation entre deux mesures de n'importe quelle nature : par ex. la taille en fonction de l'âge ou le volume des poumons en fonction de la pression intrapulmonaire (p. 117).

À partir de cela il est possible de déduire l'existence ou non d'une *corrélation* entre les deux *données :* par ex., si l'on porte en ordonnée la taille et en abscisse l'âge, la courbe s'élève pendant la croissance, puis, à partir de 17 ans env., elle s'infléchit à l'horizontale; cela signifie que la taille dépend de l'âge durant la première phase mais en est tout à fait indépendante au cours de la seconde (horizontale). Une



heure de la)oumé»

C. Exemple d'une représentation graphique dans un système de coordonnées, ici la température (rectale, mesurée au repos) en fonction du temps.



D. Représentation graphique de différentes fonctions. D1 fonction linéaire (*en violet*), fonction exponentielle (*en rouge*), fonction logarithmique (*en bleu*) et fonction puissance (*en vert*) par échelle linéaire sur les axes des x et des y. Les trois courbes peuvent être représentées graphiquement sous forme de droite en coordonnées logarithmiques sur l'axe des y (fonction exponentielle : **D2**), sur l'axe des x (fonction logarithmique : **D4**), ou sur les deux axes simultanément (fonction puissance : **D3**).

corrélation (v. ci-dessous) ne prouve toutefois pas à elle seule l'existence d'une relation de *cause à effet*. Ainsi, on a constaté durant une certaine période que la baisse de la natalité en Alsace coïncidait avec une diminution du nombre de cigognes qui y nichaient.

Lorsque l'on veut porter sur des axes de coordonnées, des *ordes de grandeurs très différents* (de 1 à 100 000 par ex.), les petites valeurs ne peuvent être représentées distinctement ou bien il faut allonger démesurément les coordonnées. Dans ce cas, on peut reporter les valeurs sous

forme de *puissances* **ou** sous forme *logarithmique* (v. ci-dessus) : au lieu de 1,10, 100, 1000, etc., on écrit 10°, 10', 10^2, 10^3, etc., ou par les logarithmes 0, 1,2,3, etc. Sous cette forme, les petits nombres peuvent être représentés de façon relativement précise sans que les grands nombres dépassent |axe (de longueur raisonnable) des coordonnées courbes audiométriques par ex. p. 363 B).

| Une corrélation peut être *linéaire* **(Dl,** ligne liolette) et dans ce cas elle est définie par **l'équation :**

$$y = a \cdot x + b$$

où a est *lu pente de* la droite et b son point d'intersection avec l'axe des y (= ***intercept*,** lorsque x=0).

Cependant, beaucoup de corrélations ne sont pas *linéaires.* Pour les fonctions simples, une représentation graphique peut être obtenue en portant les valeurs de x et y de manière non linéaire sur les axes de coordonnées (par ex. de manière logarithmique). Ceci permet par ex. l'extrapolation pour des valeurs situées en dehors de la plage de mesure (v. ci-dessous) ou l'établissement de courbes standards à partir de deux points seulement (par ex. p. 147 C). De plus, le calcul d'une corrélation moyenne pour des valeurs x-y pairées mais dispersées est également possible par cette méthode : on obtient des *droites de régression.*

Une **fonction exponentielle (Dl,** ligne rouge)

$$y = a \cdot e^{b \cdot x}$$

peut être linéarisée en portant In y sur l'axe des y (D2) :

|| In y = In a + b • x,

•h b = pente et In a = intercept.

• Une **fonction logarithmique (Dl,** ligne bleue)

B1[1] $$y = a + b \cdot \ln x$$

ut être représentée graphiquement en portant In l sur l'axe des x (D4) où b = pente et a = intercept.

Une **fonction puissance (Dl,** courbe verte)

$$y = a \cdot x^b$$

peut être représentée graphiquement en portant In x et In y sur des axes de coordonnées (D3), puisque

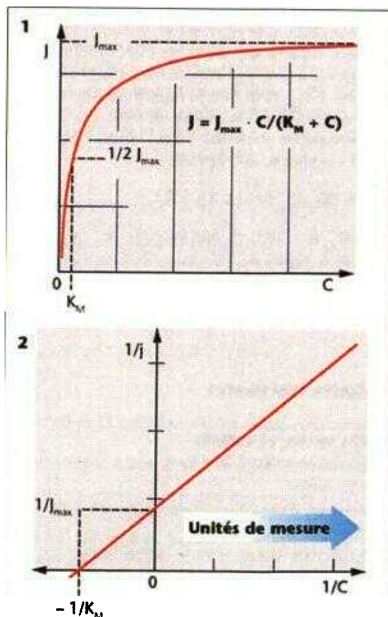
In y = In a + b • In x,

où b = pente et In a = intercept.

Il faut remarquer qu'en coordonnées logarithmiques x ou y = 0 ne peuvent exister car In 0 = °o. Néanmoins, In a est encore appelé «intercept» si l'abscisse logarithmique **(D3,** 4) est traversée par l'axe des ordonnées à In x = 0, ce qui est le cas pour x = 1.

Au lieu de porter In x et/ou In y sur l'axe des x et/ou l'axe des y, respectnement, les valeurs linéaires de \ et/ou y peuvent être portées sur **papier logarithmique** sur lequel l'ordonnée ou l'abscisse (papier « semi log») ou les deux (papier « log-log») sont représentées en divisions logarithmiques. Dans ces deux dernieis cas, a n'est plus appelé «intercept» car l'augmentation de a dépend de l'endroit ou l'axe des y croise l'axe des x, toutes les valeurs de x > 0 sont possibles

D'autres fonctions non linéaires peuvent être représentées sous forme de graphes appropriés sur des axes de coordonnées, comme par ex **l'équation de Michaelis-Menten** (El) qui régit



E. Deux représentations graphiques possibles de l'équation de Michaelis-Menten : l'une sous forme d'une courbe (J par rapport à C, El) et l'autre sous forme d'une droite (1/J par rapport à 1/C, E2) Sous cette dernière forme, J et K peuvent être déterminés par extrapolation en dehors de la plage de mesure (voir texte).

beaucoup de factions enzymatiques et de processus de transport par médiateur (p. 28) :

$$J = J_{max} \cdot \frac{C}{K_M + C} \qquad [13.10]$$

où J représente la vitesse de transport (par ex. en mol • m^{-2} • s^{-1}), J_{ma} la vitesse maximale de transport, C (mol • nr^3) la concentration de la substance transportée et K_M la concentration (à demi saturation) à 1/2 J_{max}.

L'une des trois représentations les plus courantes de l'équation de Michaelis-Menten, d'après *Lineweaver-Burke,* est la suivante :

$$1/J = (K_M/J_{max}) \cdot (1/C) + 1/J_{max} \qquad [13.11]$$

ce qui, en portant 1/J sur l'axe des y et 1/C sur l'axe des x, donne une droite (E2). Alors que la détermination expérimentale de J est impossible à partir du tracé de J en fonction de C (El ; cela nécessiterait l'usage de concentration extrêmement gande de C), dans la forme linéaire (E2), une régression linéaire peut être calculée à partir des données expérimentales et *extrapolée* à C = oo. Dans ce cas, 1/C = 1/°° = 0, dès lors $1/J_{max}$ peut être lu à partir de l'axe des x au point 0 (E2). La valeur inverse est J_{max}. Si maintenant on substitue 1/J = 0 dans l'équation 13.11 ci-dessus, elle devient :

$$0 = (K_M/J_{max}) \cdot (1/C) + 1/J_{max} \qquad [13.12]$$

ou $1/K_M$ = - 1/C, ce qui fait que K_M peut être calculé à partir de l'inverse de l'intercept sur l'axe des x (correspond à 1/J = 0 ; E2).

L'alphabet grec

a	A	Alpha
p	B	Bêta
Y	r	Gamma
δ	A	• Delta
e	E	Epsilon
Ç	Z	Zêta
η	H	Eta
ft, 6	8	Thêta
i	1	Iota
K	K	Kappa
λ	A	Lamda
μ	M	Mu
v	N	Nu
ç	З	Xi
o	0	Omikron
il	n	Pi
p	P	Rhô
o, ç	2	Sigma
T	T	Tau
v	V	Ypsilon
1(1	O	Phi
X	X	Chi
il;	1'	Psi
(B	Ω	Oméga

Valeurs normales

Corps entier et cellule

Composition chimique de 1 kg de masse corporelle maigre chez un adulte	720 g **d'eau;** 210 g de protéines; 22,4 g de Ça; 12 g de P; 2,7 g de K; 1,8 g de Na; 1,8 g de Cl; 0,47 g de Mg
Pourcentage d'eau chez l'adulte/enfant (en % du poids du corps) (v. aussi p. 168)	intracellulaire : 40% / 40% ; interstitielle : 15% / 25% plasma ; 5% / 5%
Concentration ionique intra- et extracellulaire	v. p. 93 C

Cœur et appareil circulatoire

Poids du cœur	250-350 g
Débit cardiaque au repos / maximal	5-6 V25 1 (v. aussi p. 186)
Pouls au repos = rythme sinusal	60-75 (max. 100)/mm
Rythme du nœud auriculo-ventnculaire	40-55/min
Rythme ventriculaire	25-40/min
Pression artérielle (d'après **Riva-Rocci)**	syst./diast. 120/80 mmHg (16/10,7 kPa)
Pression artérielle pulmonaire	**syst./di**ast. 20/7 mmHg (2,7/0,9 kPa)

ïssion veineuse centrale .	3-6 mmHg (0,4-0,8 kPa)
•ession veineuse portale	3-6 mmHg (0,4-0,8 kPa)
›lume ventriculaire (télédiast./télésystol.)	120 ml/40 ml
Fraction d'éjection	0,67
Vitesse de l'onde pulsatile	Aorte : 3-5 m/s; artères : 5-10 œ/s; veines : 1-2 *m/s*
Vitesse moyenne du flux sanguin	Aorte ; 0,18 m/s; capillaires : 0,0002-0,001 m/s; v. caves : 0,06 m/s

Débits des organes au repos

(v. aussi p. 187 A et 213 A)	% du QC	par g de tissu
Cœur	4%	0,8 ml/min .
Cerveau	13%	0,5 ml/min
Rein	20%	4 ml/min
Tractus gastrointestinal = débit portai	16%	0,7 mVmin
Foie, débit à travers l'artère hépatique	8%	0,3 ml/min
Muscles squelettiques	21%	0,04 nu/min
! Peau et autres organes	18%	

I Poumons et transport des gaz

	Homme :	Femme :
• Capacité totale CT	71	6,21
Capacité vitale CV (v. aussi p. 112)	5,61	51
Volume courant V_T au repos	0,61	0,5 1
, Volume de réserve inspiratoire V	3,21	2,91
Volume de réserve expiratoire V_{RE}	1,81	1,61
Volume résiduel V_R	1,41	1,21
îit respiratoire pour 30 cycles resp./min	1101	1001

ssion partielle en 0,	air: 159 mmHg (21,17 kPa) ilvéole : 100 mmHg (13,33 kPa) ;ang artériel : 95 mmHg (12,66 kPa) ıng veineux : 40 mmHg (5,33 kPa)
l Pression partielle en CO_2	ir : 0,23 mmHg (0,03 kPa) véole : 39 inmHg (5.2 kPa) ;ang artériel : 40 mmHg (5,3 kPa) .ang veineux : 46 mmHg (6,1 kPa)
; Fréquence respiratoire	16/min
Volume mort	150ml
•• Capacité du sang en oxygène	180-200 ml *Oj* de sang s 8-9 mmol O_2/l de sang
Quotient respiratoire	0,84

Reins et excrétion

Flux plasmatique rénal FPR	480-800 im/min pour 1,73 m^2 de surface corporelle
Débit de filtration glomérulaire DFG	80-140 ml/mm pour 1,73 m^2 de surrace corporelle
Fraction de filtration = DFG/FPR	0,19
Débit urinaire vésical	0,7-1,8 1/j
Osmolarité urinaire	250-1000 mosm/kg H_2O
Excrétion de Na^+	50-250 mmol/j
Excrétion de K*	25-115mmol/j
Excrétion de glucose	< 300 mg/j = 1,67 mmol/)
Excrétion azotée	150-250 mg/j par kg de poids corporel
Excrétion protéique	10-200 mg/j
Valeur du pH urinaire	4,5-8,2

Acidité titrable	10-30 mmoVj
Excrétion d'urée	10-20 g/j = 166-333 mmol/j
Excrétion d'acide urique	300-800 mg/j = 1,78-6,53 mmol/j
Excrétion de créatinine	0,56-2,1 g/j = 4,95-18,6 µmol/j

Nutrition et métabolisme

	Homme :	Femme :
Ration énergétique (RE) lors du repos au **lit**	6500 kJ/j	5400 kJ/j
RE lors d'un petit travail de bureau	10800 kJ/j	9600 kJ/j
RE lors de la marche (4,9 km/h)	3,3 kW	2,7 kW
RE lors d'activités sportives (danse, **équitation,** natation)	4,5-6,8 kW	3,6-5,4 kW
Minimum fonctionnel d'apport protéiques	1 g/kg de poids corporel	
Vitamine, apport journalier minimal (UI : Unités Internationales)	A : 10000-50000 UI; D : 400-600 Ul; E : 200-800 UI; K : 65-80 ug ; **B|, B_2, B_3, B_5, B, :** entre 25-300 mg; **B_{12} ;** 25-300 ug; **Folates :** 0,4-1,2 mg; H : 25-300 µg; C : 500-5000 mg	
Clectrolytes et oligoéléments, absorption quotidienne minimale	**Ça:** 1-1,5 g; **Cr:** 200-600 *w. Ça : 0,5-2* **mg**; **Fe :** 15-30 mg; 1: 50-300 ug; K* : 0,8-1,5 **g; Mg ;** 500-750 mg; Mn : 15-30 mg; Mo ; 45-500 u,g; Na* : 2 g; P : 200-400 mg; Se : 50-400 ug; **Zn :** 22-50 mg	

Système nerveux, muscle

Durée du potentiel d'action	Nerf : 1-2 ms ; muscle squelettique : 10 ms ; myocarde : 200 ms
Vitesse de conduction de l'influx nerveux	v. p. 49 C

Sang et liquides de l'organisme

(v. aussi Tab. 9.1, p. 186 et Tab. 9.2, p. 187)

Sang (indications pour un adulte)	Homme :	Femme :
Volume sanguin (v. aussi Tab. p. 88)	4500 ml	3600 ml
Hématocrite (v. aussi Tab. p. 88)	0,40-0,54	0,37-0,47
Nombre d'érythrocytes	4,6-5,9 . 10^{12}/l	4,2-5,4 . 10^{12}/l
Concentration en hémoglobine du sang (Hb)	140-180 g/l (2,2-2,8 mmol/l)	120-160 g/l (1,9-2,5 mmol/l)
Volume globulaire moyen (VGM)	80-100 fl	
Concentration cellulaire moyenne en hémoglobine des érythrocytes (CMHE)	320-360 g/l d'érythrocytes	
Contenu moyen en hémoglobine d'un érythrocyte (CMH)	27-32 pg	
Diamètre moyen d'un érythrocyte	7,2-7,8 µm	
Nombre de réticulocytes	0,4-2% (20-75 . 10^9/l)	
Nombre de leucocytes (v. aussi Tab. p. 88)	3-11 . 10^9/l	
Thrombocytes (plaquettes sanguines)	170-360 . 10^9/l	180-400 . 10^9/l
Vitesse de sédimentation du sang	< 10 mm à la 1re heure	< 20 mm à la 1re heure

Protéines		
ensemble	66-85 g/l de sérum	
Albumine	35-50 g/l de sérum	55-64% en val. rel.
α_1-globuline	1,3-4 g/l de sérum	2,5-4% en val. rel.
α_2-globuline	4-9 g/l de sérum	7-10% en val. rel.

1-globuline	6-llg/ldesérum	8-12% efl val. rel.
-globuline	13-17 g/1 de sérum	12-20% (*a* val. rel

"oagulation sanguine	Facteurs de la coagulation v. p. 102
Temps de thromboplastine selon **Quick**	0,9-1,15 INR (International Normalized Ratio)
Temps de thromboplastine partiel (TPP)	26-42s
temps de coagulation	<6œin
Paramètres relatifs au métabolisme des ***glucides***	
Concentration en glucose du sang veineux	3,9-5,5 mmol/1 (70-100 mg/dl)
Concentration en glucose du sang capillaire	4,4-6,1 œmol/1 (80-110 mg/dl)
Concentration plasmatique en glucose	4,2-6,4 mœol/1 (75-115 mg/dl)
Valeur limite plasmatique pour le diagnostic de diabète	> 7,8 mœol/1 (> 140 mg/dl)
HBA$_{1c}$ (hémoglobine A glycolysée)	3,2-5,2%
Paramètres relatifs au métabolisme des lipides	
1 ; iglycérides dans le sérum	< 1,71 mmol/1 (< 150 mg/dl)
(hulestérol total dans le sérum	< 5,2 mœol/1 (< 200 mg/dl)
1 IDL-cholestérol dans le sérum	>1,04 mmol/1 (> 40 mg/dl)
Substances urinaires	
Concentration en urée du sérum	3,3-8,3 œmol/1 (20-50 mg/dl)
Concentration en acide urique du **sérum**	150-390 umol/l (2,6-6,5 œg/dl)
Concentration en créatinine du sérum	36-106 umol/1 (0,4-1,2 mg/dl)
Bilirubine	
Bilirubine totale du **sérum**	3,4-17 umol/l (0,2-1 mg/dl)
Bilirubine directe du sérum	0,8-5,1 umol/1 (0,05-0,3 mg/dl)
Électrolytes et ***gaz du sang***	
Osmolanté	280-300 mœol/kg H_2O
Cations (mmol/1) du sérum	*W:* 135-145 **K**$^+$: 3,5-5,5 **Ca**$^{2+}$ ionisé: 1,0-1,3 **Mg**$^{2+}$ ionisé : 0,5-0,7
Anions (mmol/1) du sérum	Cl- : 95-108 H,PO, + HPO_4^{2-} : 0,8-1,5
pH	7.35-7,45
Bicarbonates	22-26 mmol/1
Ensemble des bases tampon	48 mmol/1
Saturation en oxygène de l'hémoglobine	sang artériel : 96%; sang veineux mêlé : 65-75%
Pression partielle en oxygène à 50% de saturation ($P_{0.5}$)	27mmHg;3,6kPa
Liquide cérébrospinal et lombaire	
Pression en relaxation, en décubitus dorsal	10,5 mmHg; 1,4 kPa
Poids spécifique	1,006-1,008 g/1
Osmolarité	290 mosm/kg H_2O
Concentration en glucose	45-70 mg/dl; 2,5-3,9 **mmol/1**
Concentration en protéines	0,15-0,45 g/1
Concentration en IgG	< 84 mg/dl
Nombre de leucocytes	<5/ul

Principales formules en physiologie

1. **Loi de Fick relative à la diffusion** pour le transport membranaire (v. aussi p. 20 et ss.)

$$\mathbf{J_{diff} = S \cdot D \cdot \frac{\Delta C}{\Delta x}}\ [mol \cdot s^{-1}]$$

J_{diff} = rythme net de diffusion $[mol \cdot s^{-1}]$;
S = surface $[m^2]$;
D = coefficient de diffusion $[m^2 \cdot s^{-1}]$;
ΔC = différence de concentration $[mol \cdot m^{-3}]$;
Δx = épaisseur de la membrane [m].
ou

$$\mathbf{\frac{J_{diff}}{S} = P \cdot \Delta C}\ [mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}]$$

P = coefficient de perméabilité $[m \cdot s^{-1}]$;
J_{diff}, S et ΔC v. ci-dessus
ou (pour la diffusion des gaz)

$$\mathbf{\frac{\dot{V}_{diff}}{S} = K \cdot \frac{\Delta P}{\Delta x}}\ [m \cdot s^{-1}]$$

$\dot{V}_{diff}$ = flux net de diffusion $[m^3 \cdot s^{-1}]$;
K = coefficient de diffusion de Krogh $[m^2 \cdot s^{-1} \cdot Pa^{-1}]$;
ΔP = différence de pression partielle [Pa].

2. **Équation de Van't Hoff-Staverman** (v. aussi p. 377)

$$\Delta\pi = \sigma \cdot \mathbf{R} \cdot \mathbf{T} \cdot \Delta \mathbf{C_{osm}}\ [Pa]$$

$\Delta\pi$ = différence de pression osmotique [Pa];
σ = coefficient de réflexion [sans dimension];
R = constante des gaz parfaits $[8,3144\ J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}]$;
T = température absolue [K];
ΔC_{osm} = différence de concentration osmotique des particules efficaces $[mol \cdot m^{-3}]$.

3. **Équation de Michaelis-Menten** (v. aussi p. 28 et 383 et s.)

$$\mathbf{J_{sat} = J_{max} \cdot \frac{C}{K_M + C}}\ [mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}]$$

J_{sat} = transport de substrat $[mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}]$;
J_{max} = transport maximal de substrat $[mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}]$;
C = concentration du substrat $[mol \cdot m^{-3}]$;
K_M = constante de Michaelis = concentration du substrat pour 1/2 de J_{max} $[mol \cdot m^{-3}]$.

4. **Équation de Nernst** (v. aussi p. 32)

$$\mathbf{E_x = -61 \cdot z_x^{-1} \cdot \log \frac{[X]_i}{[X]_e}}\ [mV]$$

E_x = potentiel d'équilibre des ions X [mV];
z_x = nombre de charge des ions X;
$[X]_i$ = concentration intracellulaire des ions $[mol \cdot m^{-3}]$;
$[X]_e$ = concentration extracellulaire $[mol \cdot m^{-3}]$.

5. **Loi d'Ohm** (v. aussi p. 32 et 88)

a) *pour le transport des ions au niveau de la membrane*

$$\mathbf{I_x = g_x \cdot (E_m - E_x)}\ [A \cdot m^{-2}]$$

I_x = flux des ions X par surface de membrane $[A \cdot m^{-2}]$;
g_x = conductance membranaire pour l'ion X $[S \cdot m^{-2}]$;
E_m = potentiel membranaire [V];
E_x = potentiel d'équilibre des ions X [V].

b) *pour la circulation sanguine*

$$\mathbf{\dot{Q} = \frac{\Delta P}{R}}\ [l \cdot min^{-1}]$$

$\dot{Q}$ = intensité du courant (pour l'ensemble de la circulation : débit cardiaque = $\dot{Q}C$) $[l \cdot min^{-1}]$;
ΔP = différence de pression moyenne (grande circulation : $P_{aorte} - P_{v.\ cave}$; petite circulation : $P_{A.\ pul} - P_{V.\ pul}$) [mmHg];
R = résistance du circuit (grande circulation : résistance périphérique totale = RPT) $[mmHg \cdot min \cdot l^{-1}]$.

6. **Formules pour la respiration** (v. aussi p. 120 et 106)

a) *volume courant (V_T)*

$$\mathbf{V_T = V_D + V_A}\ [l]$$

b) *débit ventilatoire ($\dot{V}_E$ ou $\dot{V}_T$)*

$$\mathbf{\dot{V}_E = f \cdot V_T = (f \cdot V_D) + (f \cdot V_A) = \dot{V}_D + \dot{V}_A}\ [l \cdot min^{-1}]$$

c) *consommation d'O_2, production de CO_2 et QR (ensemble de l'organisme)*

$$\mathbf{\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_T\ (F_{IO_2} - F_{EO_2}) = \dot{Q}C \cdot DAV_{O_2}}\ [l \cdot min^{-1}]$$

$$\mathbf{\dot{V}_{CO_2} = \dot{V}_T \cdot F_{ECO_2}}\ [l \cdot min^{-1}]$$

$$\mathbf{QR = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_{O_2}}}$$

V_D = volume mort [l];
V_A = volume de l'espace alvéolaire, part de V_T [l];
$\dot{V}_T$ = débit alvéolaire $[l \cdot min^{-1}]$;
f = fréquence respiratoire $[min^{-1}]$;

$\dot{V}_D$ = débit ventilatoire de l'espace mort [$l \cdot min^{-1}$];
$\dot{V}_A$ = débit alvéolaire [$l \cdot min^{-1}$];
$\dot{V}_{O2}$ = consommation d'oxygène [$l \cdot min^{-1}$];
$\dot{V}_{CO2}$ = production de gaz carbonique [$l \cdot min^{-1}$];
F_{IO2} = fraction d'O_2 dans l'air inspiré [l/l];
F_{ICO2} = fraction de CO_2 dans l'air inspiré [l/l];
F_{EO2} = fraction d'O_2 dans l'air expiré [l/l];
F_{ECO2} = fraction de CO_2 dans l'air expiré [l/l];
QR = quotient respiratoire;

d) *consommation d'O_2, et production de CO_2 (par organe)*

$$\dot{V}_{O2} = \dot{Q} \cdot DAV_{O2} \ [l \cdot min^{-1}]$$

$$\dot{V}_{CO2} = \dot{Q} \cdot DAV_{CO2} \ [l \cdot min^{-1}]$$

e) *principe de Fick*

$$\dot{Q}C = \frac{\dot{V}_{O_2}}{DAV_{O_2}} \ [l \cdot min^{-1}]$$

$\dot{Q}C$ = débit cardiaque [$l \cdot min^{-1}$];
$\dot{Q}$ = débit sanguin de l'organe [$l \cdot min^{-1}$];
DAV_{O2}, DAV_{CO2} = différence artérioveineuse en O_2 ou CO_2 pour la circulation de l'organe entier [l/l sang].

f) *pression partielle des gaz ↔ concentration des gaz dans les liquides*

$[X] = \alpha \cdot P_x$ [mmol/l de plasma]
$[X]$ = concentration du gaz X [$mmol \cdot l^{-1}$];
α = coefficient de solubilité du gaz [$mmol \cdot l^{-1} \cdot kPa^{-1}$];
P_x = pression partielle du gaz X [kPa].

g) *formule de Bohr* (v. aussi p. 115)

$$V_D = \frac{V_T (FA_{CO_2} - FE_{CO_2})}{FA_{CO_2}}$$

V_D = volume de l'espace mort [l];
V_T = volume courant [l];
FA_{CO_2} = fraction de CO_2 dans le gaz alvéolaire et
FE_{CO_2} = fraction de CO_2 dans le gaz expiré [l/l].

h) *équation des gaz alvéolaires* (v. aussi p. 136)

$$PA_{O_2} = PI_{O_2} - \frac{PA_{CO_2}}{QR} \ [kPa]$$

PA_{O_2} et PI_{O_2} = pression partielle en O_2 du gaz alvéolaire et du gaz inspiré [kPa];
PA_{CO_2} = pression partielle en CO_2 du gaz alvéolaire [kPa];
QR = quotient respiratoire [sans dimension].

7. **Équation d'Henderson-Hasselbach** (v. aussi p. 138 et ss. et 379)

a) *générale*

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]}$$

b) *pour le tampon bicarbonate/CO_2* (à 37 °C) :

$$pH = 6{,}1 + \frac{[HCO_3^-]}{\alpha \cdot P_{CO_2}}$$

pH = logarithme décimal négatif de l'activité des ions H^+;
pK_a = logarithme décimal négatif de la constante de dissociation de l'acide tampon théorique correspondant (AH pour le CO_2);
$[A^-]$ ou $[HCO_3^-]$ = concentration en base tampon
$\alpha \cdot P_{CO2} = [CO_2]$, v. équation 6f.

8. **Formules relatives à la fonction rénale** (v. aussi p. 150 et ss.)

a) *clairance d'une substance X librement filtrée (C_X) :*

$$C_X = \dot{V}_U + \frac{U_X}{P_X} \ [l \cdot min^{-1}]$$

b) *flux plasmatique rénal (FPR) :*

$$FPR = \dot{V}_U \cdot \frac{U_{PAH}}{0{,}9 \cdot P_{PAH}} \ [l \cdot min^{-1}]$$

c) *débit sanguin rénal (FSR) :*

$$FSR = \frac{FPR}{1 - Ht} \ [l \cdot min^{-1}]$$

d) *taux de filtration glomérulaire (TFG) :*

$$TFG = \dot{V}_U \cdot \frac{U_{in}}{P_{in}} \ [l \cdot min^{-1}]$$

e) *clairance de l'eau libre (C_{H2O}) :*

$$C_{H_2O} = \dot{V}_U . (1 - \frac{U_{osm}}{P_{osm}}) \ [l \cdot min^{-1}];$$

f) *fraction de filtration (FF) :*

$$FF = \frac{TFG}{FPR} \ \text{[sans dimension]};$$

g) *fraction d'épuration d'une substance X (FE_X) :*

$$FE_X = \frac{C_X}{TFG} \ \text{[sans dimension]};$$

h) *fraction de résorption d'une substance X (FR_X) :*

$FR_X = 1 - FE_X$ [sans dimension];
$\dot{V}_U$ = débit urinaire [$l \cdot min^{-1}$]
U_X, U_{PAH}, U_{In}, U_{osm} = concentration urinaire :

d'une substance **X,** de l'acide para-aminohippurique, d'une substance indicateur (inuline ou créatine endogène) ou osmolarité urinaire [mol • l^{-1} ou g • l^{-1} ou osm • l^{-1}] ;

P_X, P_{PAH}, P_{In}, P_{osm} = concentration plasmatique : d'une substance X, de l'acide para-aminohippurique, d'une substance indicateur (inuline ou créatine endogène) ou osmolarité plasmatique [mol • l^{-1} ou g • l^{-1} ou osm • l^{-1}] ;

Ht = hématocrite [cellules sanguines en 1/volume sanguin en 1].

9. Formules pour la filtration (v. aussi p. 152 et 208)

a) *pression de filtration efficace : au niveau des capillaires sanguins* ('PJ *:*

$$P_{eff} = P_{cap} - P_{int} - \pi_{cap} + \pi_{int} \text{ [mmHg]};$$

b) *pression de filtration efficace* ***: au niveau*** *des capillaire', glomérulaires* ***du rein :***

$$P_{eff} = P_{cap} - P_{Bow} - \pi_{cap} \text{ [mmHg]};$$

c) *débit de filtration (Q; au niveau glomérulaire = TFG) :*

$$Q = P_{eff} \cdot S \cdot k \text{ } [m^3 \cdot s^{-1}];$$

P_{cap}, P_{int} = pression hydrostatique au niveau du capillaire ou de l'interstitium [mmHg] ;

P_{eff} = pression de filtration efficace moyenne [mmHg] ;

S = surface de filtration [m^2] ;

k = coefficient de filtration de l'eau (= conductibilité hydraulique) [m^3 • s-' • mmHg '].

10. **Loi de Laplace** (v. aussi p. 118,188 et 210)

a) *corps creux ellipsoïdal (de rayon r_1 et r_2) :*

$$P_{tm} = T\left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2}\right) \text{ [Pa]};$$

b) *en prenant en considération l'épaisseur de la paroi :*

$$P_{tm} = Sp \cdot w\left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2}\right) \text{ [Pa]};$$

c) *corps creux déforme sphérigue (r_2 = r = r) :*

$$P_{tm} = 2\frac{T}{r} \text{ [Pa] d'où } P_{tm} = 2\frac{S \cdot e}{r} \text{ [Pa]};$$

d) *corps creux déforme cylindrique* (r_2 -* oo, c'est pourquoi 1/ r_2 = 0) :

$$P_{tm} = \frac{T}{r} \text{ [Pa] d'où } P_{tm} = \frac{Sp \cdot w}{r} \text{ [Pa]};$$

Fini = pression transmurale [Pa] ;

T = tension pariétale [N • m^{-1}] ;

Sp = tension de paroi [N • m^{-2}] ;

e = épaisseur de la paroi [m].

11. Formules pour la fonction cardiocirculatoire (v. aussi points 2, **5b, 6c, 9** et p. 186 **et** ss.)

a) *débit cardiaque (QC) :*

QC = f VS [I • m-']

b) *loi de Hagen-Poiseuille :*

$\pi \cdot r^4$

VS = volume d'éjection systolique **[1] ;**

f = fréquence cardiaque [min^{-1}] ;

R = résistance électrique d'un tube [Pa • s. m^{-1}] de longueur 1 [m] et de rayon interne r [m] ;

η = viscosité [Pa • s].

Littérature complémentaire, bibliographie

Physiologie générale

Berne, R.M., Levy, M.N., Koeppen, B.M., Stanton, B.A.: Physiology, 4'" éd. Mosby, St- Louis (1998)

Deetjen, P., Speckmann, E.-J.: Physiologie, 3.Aufl. Urban & Fischer, Mûnchen-Stuttgart-Jena-LQ-beck-Ulm (1999)

Greger, R., Windhorst, U.: Comprehensive Human Physiology, Vol. 1 and 2, Springer, Berlin, (1996)

Klinke, R., Silbernagi, S.: Lehrbuch der Physiologie, 2. Aufl., ûberarbeitete Sonderausgabe, Thieme, Stuttgart (2000)

Schmidt, R.F., Thews, G., Lang, F.: Physiologie des Menschen, 28.Aun. Springer, Berlin (2000)

Domaines spécifiques de la physiologie

Physiologie cellulaire

Alberts, B.. Bray, D. Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., WatsonJ.D.: Molecular Biology ofthe Cell, 3 rd éd. Garland Publishing, Inc. New York (1994)

Byrne, J.H., Schuitz, S. G.: An Introduction to Membrane Transport and Bioelectricity, *2'''* éd. Raven Press, New York (1994).

Lodish, H., Baltimore, D., Berk, A., Zipursky S. L, Matsudaira, P., Darnell J.: Molecular Cell Biology, 3rd éd. Scientific American Books, Inc., W.H. Freeman and Company, New York (1995)

Physiologie de l'exercice et du sport

Ehm, O.F., Hahn, M., Wenzel, J.: Der neue Ehm. Tauchen noch sicherer. Tauchmedizin fur Sporttaucher, Berufstaucher und Arzte., Mûller, Ruschlikon,Cham(1999)

Heath, D., Williams. D.R.: High-Altitude Medicine and Pathology, 4 th éd". Oxford Univ Press, Oxforf(1995)

Hultgren, H.: High Altitude Medicine, Hultgren Publications, (1997)

Stegemann, J.: Leistungsphysiologie. Physiologische Grundiagen der Arbeit und des Sports, 4.Aufl., Thieme, Stuttgart (1991)

Immunologie

Janeway ÇA., Travers, P.: Immunologie, Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg (1995)

KubyJ.: Immunology, 2 nd éd., W.H. Freeman and Company, New York (1994)

Respiration et équilibre acido-basique

Crystal, R.G., West, J.B., Barnes, P.J., Weibel, E.R.: Thé Lung: Scientific Foundations, 2"'1 éd. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York (1997).

Halperin, M.L, Goldstein, M.B.: Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology, A problem-based approach, *3'''* éd. W.B. Saunders Co., Philadelphia(1999)

West, J.B.: Respiratory Physiology: Thé Essentials, 5'" éd., Williams & Wilkins, Baltimore (1995).

Rein et équilibre hydroélectrolytique

Halperin, M.L, Goldstein, M.B.: Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology, A problem-based approach, 3'" éd. W.B. Saunders Co., Philadelphia(1999)

Koeppen, B.M., Stanton, B.A.: Rénal Physiology, 2nd éd. Mosby, St. Louis (1997)

Schnermann, J.B., Sayegh, S. I.: Kidney Physiology, Lippincott-Raven, Philadelphia. New York (1998)

Seldin, D.W., Giebisch, G. (eds.): Thé Kidney: Physiology and Pathophysiology 3 rd éd.. Vol. 1 and 2, Raven Press, New York (2000)

Cœur et circulation

Katz, A.M.: Physiology of thé Heart, 2nd éd., Raven Press New York (1992)

Schiant, R.C., Alexander, R.W: Hurst's Thé Heart, Arteries and Veins. 8 th éd. McGraw-Hill, **Inc.,** New York (1994)

Schuster, H.-P.: EKG-Kurs fur Isabel, 2.Aufl., Enke, Stuttgart (1999)

Estomac, intestin, foie

Arias, I.M., Boyer, J.L, Fausto, N., Jakoby, W.B., Schachter, D. Shafritz, DA: Thé Liver, Biology and Pathobiology. 3rd éd., Raven Press, New York (1994)

Johnson, L.R.: Physiology of thé Gastrointestinal Tract, Vol. 1 and 2. 3 rd éd., Raven Press, New York(1994)

Johnson, L.R.: Gastrointestinal Physiology S11 **éd.,** Mosby-Year Book, St. Louis (1997)

Hormones

Felig, P., Baxter, J.D., Frohman, LA. Endocrinology and Metabolism, 3"1 éd., McGraw-Hill, New York(1995)

Greenspan, F.S., Strewler, G.J.: Basic & Clinical Endocrinology, 5'" éd., Appleton & Lange, Stamford,Connecticut(1997)

Griffin, J.E., Ojeda, S.R.: Textbook of Endocrine Physiology, *3"1* éd. Oxford University Press (1996).

Meng, W., Ziegler, R.: Endokrinologie - Grundiagen, Klinik, Praxis - Gustav Fischer, Stuttgart (1997)

Physiologie sexuelle et de la reproduction

Austin, C.R., R.V. Short: Human Sexuality. Cambridge University Press, London 1980

Haeberle, E.J.: Die Sexualitat des Menschen. Handbuch und Atlas. 2.Aufl., Nikol Verlagsgeselischaft, Hamburg (1999).

Knobil. E., J.D. Neill: Thé Physiology of Reproduction, vol. 1 + II. 2nd ed.,Raven. New York 1994

Masters, W.H., V.E. Johnson, Kolodny, R.C.: Liebe und Sexualitat. Ullstein TB-VIg., Berlin (1993)

Yen, S.S.C, R.B.Jaffe: Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management, 2°11 éd. Saunders, Philadelphia 1999

Système nerveux, muscles, organes des sens

Birbaumer, M., Schmidt, R.F.: Biologische Psychologie. 4'" éd., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1999)

Delcomyn. F.: Foundations of Neurobiology, W.H. Freeman Co, New York (1998)

Dudel, J., Menzel, R., Schmidt, R.F.: Neurowissenschaft - Vom Molekûl zur Kognition - Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1996)

Kandel, E.R., Schwartz,J.H.,Jessell, T.M (eds) Principles of Neural Science, 3'" éd. Eisevier, **New** York(1991)

Smith, C.U.M.: Biology of Sensory Systems, **John** Wiley, Chichester (2000)

Zenner, H.P., Zrenner, E. (Hrsg.): Physiologie **der** Sinne. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg(1994)

Pathophysiologie

Bennett, J. C., Plum, F.: CecilTextbookofMedicine, 20 th éd. Saunders Comp., Philadelphia (1996)

Cotran, R., Kumar, V., Robbins, S. L: Pathologie Basis of Disease, 5 th éd. Saunders, Philadelphia (1994)

Fôisch, U.R., Kochsiek, K., Schmidt, R.F.: Pathophysiologie. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (2000)

McCance, K.L. Huether, S.E.: Pathophysiology, Thé Biologie Basis for Disease in Adults and Children, 2 nd éd. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis (1994)

McPhee, S.J,, Lingappa, V.R., Ganong, W.F., Lange J.D.: Pathophysiology of Disease, An Introduction to Clinical Medicine, 2"" éd. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 1997

Siegenthaler, W: Klinische Pathophysiologie, 7.Aufl., Thieme, Stuttgart (1994)

Silbernagi, S., Lang, F.: Taschenatlas der Pathophysiologie, Thieme, Stuttgart (1998)

Biochimie pathologique et biochimie

Karison, P., Doenecke, D., Koolman, J.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie fur Mediziner und Naturwisenschaftier, **14. Aufl.** Thieme, Stuttgart (1994)

Koolman, J., Rôhm, K.-H.: Taschenatlas der Biochemie, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart (1998)

Lehninger, A.L, Nelson D.L, Cox, M.M.: Prinzipien der Biochemie, 2.Aufl. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg (1994)

Loffler, G., Petrides, P.E.: Biochemie und Pathobiochemie, 6. Aufl., Springer, Berlin (1999)

Scriver, C, Beaudet, A.L., Sly, W., Valle, D. (eds.) Thé Metabolic and Molecular Basis **of Inherited** Disease, 7th éd. Vol. I-III, McCraw-Hill, Inc., New York (1995)

Stryer, L.: Biochemie, 4. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford (1996).

Pathologie, anatomie et histologie

Boecker W., Denk H., Heinz P.U: Pathologie, Urban & Schwarzenberg, Milnchen (1997)

Cotran, R., Kumar, V., Robbins, S. L: Pathologie Basis of Disease, 5 th éd. Saunders, Philadelphia (1994)

Drenckhahn, D., Zenker, W.: Benninghoff Anatomie, Bd. 1 und 2,15. Aufl. Urban & Schwarzenberg, Munchen (1994)

Frick, H., Leonhardt, H., Starck. D.: Taschenlehrbuch der gesamten Anatomie 2 Bde., 4. Aufl., Stuttgart, Thieme (1992).

Kühnel, W: Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie, 10. Aufl., Thieme, Stuttgart (1999).

Platzer, W., Leonhardt, H., Kahie, W.: Taschenatlas der Anatomie fur Studium und Praxis, 3 Bde. 7.Aufl., Thieme, Stuttgart (1999/2000)

Riede, U.-N., Schaefer, H.-E. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart (1999)

Riede, U.-N.: Taschenatlas der **allgemeinen** Pathologie, Thieme, Stuttgart (1998)

Schiebler, TH., Schmidt, W., Zilles, K.: Anatomie, 8. Aufl., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1999)

Stevens, A., **Lowe, J.** (bearb. v. Tiedemann, K.): Histologie des Menschen, 2.Aufl., Thieme, Stuttgart (1997).

Pharmacologie

Forth, W., D. Henschler, W. Rummel: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie,7.Aufl. Urban & Schwarzenberg, Munchen (1996)

Goodman, L.S., Gilman, A. (eds.): Thé Pharinacologiccal Basis of Therapeutics, 9th éd., McGraw-Hill, New York (1996)
Lûllmann, H., Mohr, K.: Pharmakologie und Toxikologie, 14. Aufl., Thieme, Stuttgart (1999).
Lûllmann, H., Mohr, K., Ziegler, A.: Taschenatlas der Pharmakologie, 3.Aufl., Thieme, Stuttgart (1996)

Tables scientifiques et lexique médical

Bunjes, W.E.: Médical and Pharmaceutical Dictionary, Englisch-German, 4th éd. Thieme, Stuttgart 1985
Pschyrembel, Klinisches Worterbuch, 257. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin (1994)
Smith, A.D., Datta, S. P., Howard Smith, G., Campbell, PX, Bentley. R., McKenzie. H.A..: Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, Oxford University Press, Oxford (1997).
Wissenschaftiiche Tabellen Geigy, Einheiten im MelSwesen, Körperflüssigkeiten, Organe, Energiehaushalt, Ernâhrung, Teilband Korperflussigkeiten, 8. Aufl. Ciba-Geigy AG, Basel (1977), 2.Nachdruck(1985)
Wissenschaftiiche Tabellen Geigy, Somatometrie, Biochemie, Teilband Somatometrie und Biochemie, 8. Aufl. Ciba-Geigy AG, Basel (1982), 2.Nachdruck(1985)
Wissenschaftiiche Tabellen Geigy, Physikalische Chemie, Blut, Humangenetik, Stoffwechsel von Xenobiotika, Teilband Hamatologie und Humangenetik, 8. Aufl. Ciba-Geigy AG, Basel (1979), 4. Nachdruck (1985)

Périodiques

Annual Review of Physiology, Annual Review Inc. Palo Alto, California/USA
Nature Medicine, Nature America Inc., New York/USA
Nature, Macmillan Magazines, London/UK
NIPS (News in Physiological Sciences), Ed.: Schuitz, S. G., Houston, Texas/USA
Physiological Reviews, Thé American Physiological Society, Bethesda. Maryland/USA
Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
Science, American Association for thé Advancement of Science, New York/USA
Spektrum der Wissenschaft, Spektrum der Wissenschaft Verlagsges. mhH, Heidelberg

A

B

C

D

E

F

C

H

K

L

M

Me
Ms

Index

N

O

P

Q

R

S

W

X



Achevé d'imprimer par Corlet, Imprimeur, S.A.
14110 Condé-sur-Noireau (France)
N° d'Éditeur : 10647 - N° d'Imprimeur 60852 - Dépôt légal : octobre 2002

Imprimé en France

C'était un bon.
livre,
qui s'est laissé
scanner sans
bouger.

Signé :
L'acheteur
Le voleur
(merci Flammarion)



Sponsorisé par
Le Comité des livres
Scannés 2002-2003